

Thesis Leiden 1903

BIJDRAGE TOT DE KENNIS
VAN DEN OORSPRONG EN DEN BOUW
DER
NAEVUSCELLEN EN DER NAEVOTUMOREN.

J. H. ZAAIJER.

LANE

MEDICAL

LIBRARY

Gift of
Mr. William Wreden



LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

BIJDRAGE TOT DE KENNIS VAN DEN OORSPRONG EN DEN BOUW
DER
NAEVUSCELLEN EN DER NAEVOTUMOREN.

STOOMDRUK EDUARD IJDO. - LEIDEN.

Bijdrage tot de kennis van den oorsprong en den bouw
DER
NAEVUSCELLEN EN DER NAEVOTUMOREN.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE,

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

M^R. H. B. GREVEN,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID,

voor de Faculteit der Geneeskunde te verdedigen

OP

Woensdag 17 Juni 1903, des namiddags te 4 uren,

DOOR

JOHANNES HENRICUS ZAALJER,

GEBOREN TE LEIDEN.

LEIDEN. — EDUARD IJDO.
1903.

AAN MIJNE MOEDER

EN DE

NAGEDACHTENIS VAN MIJNEN VADER.

Hoe gaarne zou ik bij het eindigen van mijn studietijd mijn dank willen uitspreken aan al mijne leermeesters, doch helaas, hoevelen van hen zijn reeds heengegaan en, onder hen, hij, aan wien ik zoo onuitsprekelijk veel verschuldigd ben, mijn onvergetelijke Vader.

U allen, Professoren van de medische en philosophische faculteit, dank ik voor alles, wat ik van U heb geleerd en voor de welwillendheid, mij steeds betoond.

U, VAN WALSEM, hooggeachte Promotor, ben ik erkentelijk voor de wijze, waarop gij onze verhouding van professor tot assistent tot een bijna collegiale hebt weten te maken en voor de nuttige wenken, mij bij de bewerking van mijn proefschrift gegeven.

Speciaal ook wil ik U danken, hooggeleerde HOFFMANN, voor Uwe belangstelling en vriendschap gedurende mijn geheelen studietijd. Ik ben U daar dankbaar voor, meer dan ik zeggen kan.

INHOUD.

Bladz.

EERSTE HOOFDSTUK.

Inleiding 1

TWEEDE HOOFDSTUK.

Historisch overzicht 6

DERDE HOOFDSTUK.

Materiaal en methoden 38

VIERDE HOOFDSTUK.

Beschrijving der onderzochte objecten 47

VIJFDE HOOFDSTUK.

Slotbeschouwingen 98

Litteratuur-opgave 126

Plaat I, II, III.

Stellingen 133

EERSTE HOOFDSTUK.

Inleiding.

Onder naevi (afgeleid van nativi) verstaat men een zeer groote groep van huidafwijkingen, welke door verschillende schrijvers verschillend, door Unna (56), om bij de volgende beschouwingen van een der meest gezaghebbende dermatohistologen uit te gaan, in zijn „Histopathologie der Hautkrankheiten” aldus wordt gedefinieerd: „Hereditär veranlagte oder embryonal angelegte, zu verschiedenen Zeiten des Lebens sichtbar werdende und äusserst langsam sich entwickelnde, durch Farbe oder Form der Oberfläche auffallende, umschriebene, kleinere Miszbildungen der Haut”. Deze verdeelt hij in 1) woekeringstoestanden en 2) stuwingstoestanden. Tot de eerste behooren de weeke, de harde en de gemengde naevi, tot de laatste de naevi angiomatosi, enkele pigmentosi en de seborrhoïsche.

Al deze huidafwijkingen zijn in vele opzichten uiterst interessant.

De aetiologie der naevi is eigenlijk nog volkomen onbekend. Over de vaatnaevi zijn een paar hypothesen uitgesproken. Aan Virchow (63) viel het op, dat aan-

geboren angiomen veel voorkomen in het gebied der kieuw- en aangezichtsspleten. Hij zag hierin een oorzakelijk verband en onderscheidde deze naevi als fissurale angiomen.

Voor de genese der naevi angiomatosi heeft ook Unna (56) een hypothese opgesteld. Volgens deze zouden zij veroorzaakt worden door vaatverlamming ten gevolge van intrauterinen druk. Als grond hiervoor voert hij aan het betrekkelijk frequent voorkomen van naevi angiomatosi aan het achterhoofd en aan in utero diametraal gelegen plaatsen van het lichaam.

Nog meer onzekerheid heerscht over het ontstaan der andere naevussoorten. Wel doen sommige naevi, hetzij door hun vorm (naevi lineares) of door hun streng eenzijdige uitbreiding (naevus unius lateris) vermoeden, dat ze waarschijnlijk in eenig oorzakelijk verband staan met het zenuwstelsel, maar anatomische bewijzen hiervoor zijn tot nog toe niet geleverd. (Zie bv. Jansen (24)).

Sommige onderzoekers, zooals bv. Variot (61) beschouwen de naevi als het gevolg van intrauterine ontstekingen.

Lelong (34) komt in zijn thèse, waarin hij de uitbreiding van verschillende groote naevi vergelijkt met de in het ruggemerg daaraan beantwoordende sferen tot het volgende besluit: „La cause des naevi est: Malformation des cellules medullaires de l'enfant” en deze „malformation” vindt haar oorzaak in: „Intoxication, infection, hérédité ou un choc moral subit et violent éprouvé par la mère.”

Zeer merkwaardig is de meening van Birscher (4). Nadat hij, naar aanleiding van een geval van uitgebreiden naevus pilosus pigmentosus, gecombineerd met

encephalocèle, de gevallen van zeer groote naevi in de litteratuur had nagegaan, is hij op verschillende gronden tot de opvatting gekomen, dat voor de vorming van groote naevi noodig was een tweelingskiem, welke door een trauma (misschien door een plotselinge uteruscontractie) berst en dan als 't ware op de *tweede* kiem uitgezaaid wordt.

In de beide laatste hypothesen is dus tevens plaats voor aanknooping met het oude volksgeloof, hetgeen de naevusvorming stelt op rekening van psychische emotiën der moeder gedurende de graviditeit.

Wij zullen nu de „stuwings”naevi verder buiten beschouwing laten en ons alleen bezighouden met de naevi molles (pigmentosi).

Interessant zijn deze ook nog daardoor, dat er zich betrekkelijk vaak tumoren uit ontwikkelen, welke meestal gepigmenteerd zijn en zich kenmerken door een bijzondere kwaadaardigheid.

Trauma zoude hiertoe dikwijls de aanleidende oorzaak zijn, waardoor dan een hypothetische melanozoaire zou worden wakker gemaakt. ¹⁾

Bij mikroskopisch onderzoek blijkt dan, dat in de meeste dezer naevi niet alleen afwijkingen bestaan in de pigmentatie van epidermis en corium, maar ook, dat er hypertrophieën van één of meerdere normale hudelementen in worden aangetroffen.

Bovendien bevat het corium hier bijna regelmatig en wel voornamelijk in zijn oppervlakkige lagen cellige

¹⁾ Jaboulay (22) neemt een parasiet van dien naam aan op grond van eenige gevallen van melanotische tumoren, waarbij het toedienen van chinine eenig gunstig resultaat had opgeleverd.

elementen, in kleinere en grootere groepen en strengen gerangschikt, de zoogenaamde *naevuscellen*.

In de laatste tien jaren nu wordt er over de genese dezer cellen gestreden, namelijk over de vraag of deze vormelementen uit het buitenste of uit het middelste kiemblad haar oorsprong nemen, een vraag, die weder zeer nauw samenhangt met de opvatting der tumoren, welke zich uit naevi ontwikkelen. Ook nog om andere redenen, welke later behandeld zullen worden, is dit een punt van zeer veel belang.

Unna (60) zegt dan ook in den tekst van zijn in 1901 verschenen atlas, waarin hij ook vele afbeeldingen van naevi geeft: „*Es handelt sich bei dieser Entscheidung um eine Sache von principieller Wichtigkeit und jeder Pathologe sollte sich darin ein eigenes Urteil zu bilden suchen.*”

Toen nu onder het materiaal in den cursus 1902—1903 in de pathologisch-anatomische afdeling van het Boerhaave-laboratorium te Leiden ontvangen, zich eenige naevi bevonden, waaraan deze kwestie kon worden bestudeerd, besloot ik, op raad van professor Van Walsem, door nauwkeurig onderzoek dezer objecten en van het verdere beschikbare materiaal en door het bestudeeren der litteratuur over dit onderwerp te trachten, mij een eigen oordeel omtrent dit vraagpunt te vormen.

Ik stel mij voor in het volgende eerst een algemeen historisch overzicht te geven, daarna het onderzochte materiaal en de gebruikte methoden kort te bespreken. Vervolgens zal ik de voorwerpen, welke mij bleken belangrijk te zijn,

beschrijven, om in het laatste hoofdstuk de conclusiën mede te deelen, welke ik uit de resultaten van mijn onderzoek meen te mogen trekken. Daarbij zal ik dan op de litteratuur van enkele punten, in het historisch overzicht slechts kort medegedeeld, uitvoeriger moeten ingaan.

TWEEDE HOOFDSTUK.

Historisch overzicht.

In zijn 19^e les, op 11 Februari 1863, sprak Virchow (63) over de naevi tuberculosi sive hypertrophici (weeke naevi). Deze zijn, zoo zeide hij, soms aangeboren, maar dikwijls ook eerst later ontstaan. Epidermis en rete Malpighii zijn meest weinig veranderd, nooit zoo sterk verdikt als bij de verrucae durae. De eigenlijke tumor bevindt zich in de cutis. Dit weefsel is zeer rijk aan cellen, bestaat soms geheel en al uit relatief kleine cellen met zeer weinig intercellulairstof. Maakt men een doorsnede door dit weefsel, dan schijnt het slechts uit een fijn korrelige grondsubstantie met kernen daartusschen te bestaan. Bij uitpluizing zag hij cellen en vrije kernen voor den dag komen. De cellen waren meest rond of spoelvormig. In dit alles zag hij een analogie met de wondgranulatiën. Daar echter hier de cellen veel permanenter waren dan in granulatieweefsels, beschouwde hij de tumortjes als *onontwikkelde sarkomen*.

Tumoren, zich uit deze naevi ontwikkelend, onderscheidde Virchow naar hun bouw in sarkomen en carcinomen, daarbij geheel afgaande op de morphologie der gezwollen, en de carcinoomcellen afleidend van het bindweefsel.

In 1865 toonde Thiersch (54) in zijn klassiek werk den oorsprong der huidcarcinomen uit de epidermis aan, daarbij echter ook stuitend op dezelfde moeilijkheid, welke, zooals blijken zal, in zoo hooge mate bij de naevuscellen zich voordoet. Hij formuleerde deze aldus: „*Da es nun, der Natur der Sache nach, unmöglich ist, den Vorgang der Metamorphose an einer Gruppe zu verfolgen, da man immer darauf angewiesen sein wird, aus der Vergleichung zahlreicher Gruppen einen Schluszu ziehen, diese Schlusfolgerung aber eines zwingenden Charakters ermangelt, so glaube ich, dass die Frage nach der Herkunft der epithelialen Massen auf Grund direkter Beobachtung nicht mit Bestimmtheit beantwortet werden kann.*”

Hij beschrijft o. a. ook een, waarschijnlijk van een naevus uitgegane, melanotischen tumor van alveolair bouw en vond, dat de celgroepen, hoewel door een scherpen contour van het aangrenzend weefsel gescheiden, toch tamelijk vastzaten aan den wand der alveolen. Hieruit leidt hij af den samenhang der tumorcellen met bindweefselcellen en zegt ten slotte: „Ich habe vorstehend den mikroskopischen Befund deshalb ausführlich mitgeteilt, weil aus ihm hervorgeht, wie nahe ein solcher melanotischer Krebs dem Epithelkrebs steht, wenn man nur auf die Form und Gruppierung der eingelagerten Zellen sieht, und die Zellen des Epithelkrebses vom Bindegewebe ableitet.” Hierna heeft zich nu — en wel vooral in Duitschland — de histogenetische indeeling der tumoren ontwikkeld (Waldeyer, Hauser), waarop evenwel in den lateren tijd wederom reactie is gevolgd (Hansemann (18).) De alveolair gebouwde, zich uit naevi ontwikkelende tumoren, kregen hierbij een plaats onder de *alveolair-sarkomen*.

In 1874 zag *Durante* (12) na chirurgische behandeling van twee naevi pigmentosi sarkomen ontstaan. Naar aanleiding daarvan onderzocht hij vele naevi. Meestal vond hij epidermis en derma scherp afgegrensd en alleen pigmentatie van epidermis en enkele dermacellen, in enkele echter vond hij takken van epitheelcellen, welke diep in het derma indrongen, waarin ze langzamerhand den vorm van huidepitheliën verloren om zich in de diepste deelen tot nesten van embryonale elementen te reduceeren. *Durante* nam dus reeds voor de naevuscellen een epitheliale oorsprong aan.

Deze waarnemingen bleven evenwel vrijwel onopgemerkt.

Eenige jaren later volgde een nauwkeurig onderzoek van huidpigmentvlekken van *Demiéville* (11). Hij bestudeerde kleine, weinig of niet verheven moeder-vlekken, *naevi lenticulares*, en vlekken, welke op onbedekte lichaamsdeelen voorkomen, niet verheven zijn, licht gepigmenteerd zijn en meestal multipel voorkomen, *epheliden*. ¹⁾ Tusschen deze beide groepen vond hij vloeiende overgangen. De interpapillaire epitheelspruiten ²⁾ waren in de pigmentvlekken smaller en langer dan in de omgevende huid. In het corium nam hij twee hoofdafwijkingen waar: infiltratie met kernen en pigmentafzetting. In de kernrijke massa zag hij overal anastomoseerende strengen, terwijl hij het voorkomen van celnesten in het centrum toeschrijft aan het sterk gewonden zijn der strengen

¹⁾ *Unna* (56) geeft ongeveer dezelfde definitie van epheliden, doch voegt er bij, dat ze opvallend afhankelijk zijn van de inwerking der zonnestralen.

²⁾ Het woord „spruit” zal ik af en toe gebruiken om aan te duiden, hetgeen de Duitschers „Zapf” noemen.

aldaar. ¹⁾ Deze bouw herinnert, zoo schrijft hij, aan praeëxisterende banen en wel aan vaten. Lymphevaten sluit hij uit, daar deze duidelijk normaal aanwezig zijn. Voor samenhang echter der kernstrengen met bloedvaten pleit het volgende: Horizontale kernstrengen zenden dikwijls opstijgende takken in de papillen omhoog en in den top buigen deze om in een duidelijke lis.

Verder vond hij vaten met sterk gezwollen endotheel, waaromheen een infiltratie met kernen, welke groote overeenkomst hadden met de kernen der strengen. Verdwijnt nu het lumen, dan is de solide celstreng ontstaan. De op sommige plaatsen aanwezige meer diffuse verdeling verklaart hij, doordat de septa door de celwoekering verdwenen zijn. Of de cellen uit naar buiten gekomen leucocyten of uit gewoekerde adventitiacellen ontstaan zijn, waagt hij niet te beslissen.

Het pigment in het corium houdt Demiéville voornamelijk op grond van zijn ligging om bloedvaten voor haematogeen, het pigment in de epidermis, dat er morphologisch mede overeenkomt, eveneens. Zijn conclusie is: „Het is dus duidelijk, dat de kernstrengen, ten minste voor het grootste gedeelte, uit bloedvaten ontstaan; of ook de bindweefselbundels door infiltratie met kernen aan haar vorming deelnemen, laat zich niet loochenen, maar ook niet bewijzen.”

Recklinghausen (44) kwam tot een geheel andere opvatting. Hij wees er op, dat niet, zooals Virchow aangaf, in de cutis een gelijkmatige kleincellige infiltratie

¹⁾ Iets dergelijks als D. hier bedoelt, vindt men bij het mikroskopisch onderzoek van het angioma hypertrophicum simplex, met welks bouw sommige naevusgedeelten inderdaad treffende overeenkomst vertoonen.

bestaat, maar dat er zich celklompen en strengen bevinden door bindweefsel-schotten gescheiden. Verder trof hem de gelijkenis der naevuscellen met woekerende serosa-endotheliën bij het begin van ontsteking. Tusschen de cellen in de basale gedeelten is een fibrillaire tusschen-substantie aanwezig, welke in de periphere gedeelten geheel of gedeeltelijk ontbreekt, reden, waarom hij de periphere gedeelten als jonger beschouwt. In deze jonge gedeelten liggen de cellen in spleten en kanalen naast elkaar, gelijkend op cellige thrombi. Zijn meening nu was, dat, als de celstrengen in gepraeformeerde banen lagen, deze niet anders konden zijn dan de lymphebanen van cutis en subcutis. Immers, zenuwen, zweetklieren, arteriën, venen, bloedcapillairen, kon hij vervolgen zonder dat deze in eenig verband stonden met de celstrengen. Ook pleitte voor deze opvatting de adhaerentie der cellen aan het omliggende bindweefsel. Wel vielen in het midden der strengen dikwijls cellen uit en werd daardoor een centrale holte gevormd. Deze hield hij dus niet voor een lumen. De kleine celgroepen hield hij voor analoge veranderingen der lymphespleten. Het optreden van bindweefsel in de basale oudere gedeelten zoude volgens hem misschien zoo te verklaren zijn, dat bij den ontwikkelingsgang van den tumor eerst een celproliferatie optreedt en deze gevolgd wordt door een organisatie tot bindweefsel. Hij gaf dus aan de naevi den naam van *lymph-angio-fibromen*. Deze opvatting werd weldra algemeen aangenomen ¹⁾ en wordt ook nu nog door velen gehuldigd.

¹⁾ Ze gaf b.v. Reddingius (45), welke in de eigenaardige sarkoomachtige woekeringen bij mycosis fungoides endothelioombouw meende te herkennen, aanleiding deze aandoening te brengen in de buurt van de verruca mollis.

Alexandra Bogoliubsky, (6) is het met Recklinghausen niet eens. Het aantal celstrengen is, volgens haar, te groot om ze alleen uit praeëxisterende lymphevaten te kunnen verklaren. Men zou dan moeten aannemen, dat ze ook in de lymphespleten liggen in een stadium, waarin ze als groote, scherp begrensde, strengen en nesten optreden. Verder onderzocht zij een naevus, in welken de lymphevaten kunstmatig waren geïnjicieerd. Hierin bleek, dat de meeste lymphevaten liepen in het stroma naast de celstrengen. Slechts op enkele plaatsen was een lymphevat aan beide zijden door een celscheede omgeven. Zeer dikwijls evenwel vond zij de door Demiéville beschreven beelden. De celinfiltraten, houden zich echter niet uitsluitend aan de bloedvaten doch dringen ook langs de weefselpleten verder. Het positieve bewijs hiervan vindt zij in het feit, dat zich celstrengen en -nesten bevinden ook in de epidermis en in de epitheliale scheede der haarzakken. Dat deze celnesten behoorden bij die in 't corium, bleek daardoor, dat ze dikwijls, half in de epidermis, half in het corium lagen. Een direkte samenhang met de strengen in het corium was slechts zelden aanwezig.

Ook merkte zij op, dat juist de in het epitheel gedrongen strengen gepigmenteerd waren, terwijl de epidermis weinig gepigmenteerd was, behalve juist in de omgeving der celstrengen.

Bij het mikroskopisch onderzoek van eenen zeer grooten tumorachtigen naevus van een kind van een half jaar vermeldt Planner (43), dat hij in de epitheelcellen van de epidermis veranderingen vond voornamelijk bestaande in hyperpigmentatie, opzwellings der cellen, samensmelting der verschillende cellen en kernverlies.

Hij beschouwt dit als een door voedingsstoornissen veroorzaakt degeneratief proces, overeenkomend met de hyaliene degeneratie. Deze degeneratie begint op de toppen der papillen en strekt zich langzamerhand uit op de interpapillaire spruiten. Ze kan zoo ver gaan, dat eindelijk de geheele epidermis verdwijnt, waardoor het corium, geheel van epitheel ontbloot, vrij ligt. In het corium constateerde hij een vrij grooten kernrijkdom, maar geen echte strengen en nesten.

Ja dassohn (23) gaf als zijn meening over de naevuscelstrengen en nesten: „Sie ahmen im ganzen den Verlauf des Blutgefäßsystems nach. Thatsächlich ist der Nachweis, dasz es sich um Gefäße handelt, in deren Circumferenz eine Zellansammlung sich findet, am nicht injicirten Präparat nur an einzelnen Stellen in überzeugender Weise zu führen. Man sieht dann in der Mitte, namentlich der dünneren Stränge, eine schmale Lichtung von einem dünnen Endothelsaum umkleidet und an diesen die Zellen des Stranges sich anschlieszend.” Hij deelt dus de opvatting van Demiéville.

Op grond van het onderzoek van eenige naevi pigmentosi kwam Variot (61) tot een aantal stellingen, van welke degene, die ons onderwerp betreft, aldus luidde: „Que ces pigmentations anormales de la peau concordent toujours avec un état irritatif (infiltration cellulaire) du derme, dont l'origine remonte probablement à la vie foetale ou à la première enfance.” De naevuscellen beschrijft hij als „cellules nucléées de petite volume, dont la présence et la proportion sont absolument insolites dans le derme.”

Hij zocht dan analogie tusschen gepigmenteerde lidteekens en naevi pigmentosi en vindt het waarschijnlijk,

dat de laatste door ontstekingsstostanden bij den foetus worden veroorzaakt. Om dit te bewijzen nam hij zich voor naevi van foetus en pasgeborenen te bestudeeren. Voor zoover mij bekend, heeft hij dit echter niet ten uitvoer gelegd.

Moritz Cohn (8) geeft in de resultaten van zijn onder Unna verricht mikroskopisch onderzoek van epheliden, lentigines en naevi pigmentosi weinig nieuws over de naevuscellen. Vaatafsluiting, zooals Demiéville beschrijft, zag hij nooit. Verder bepaalde zijn onderzoek zich voornamelijk tot de pigmentverhoudingen. Hij vond het pigment dikwijls vrij in de cutis liggen, niet in cellen ingesloten. Ook zag hij in het corium gelegen pigmentcellen met uitloopers tusschen het epitheel dringen en vond vrij pigment in de intercellulaire ruimten der epidermiscellen. De pigmentverdeeling in de naevuscelstrengen beschrijft hij als geheel onregelmatig.

Variot's leerling Hugues (21) schreef korten tijd daarna een thèse over de pigmentnaevi, waarin hij ook de mikroskopische anatomie dezer afwijkingen tamelijk uitgebreid behandelt. De naevuscellen noemt hij „cellules embryonales d'aspect presque épitheloïde.” Hij beschouwde ze als locale woekeringen der vaste bindweefselcellen van het corium, „en tout cas, nulle part, on ne voit de relation directe entre ces groupes cellulaires intrapapillaires et intradermiques et les cellules épithéliales du revêtement épidermique” en meent, dat de aanwezigheid dezer cellige elementen een zeer goede verklaring geeft der onder sommige omstandigheden optredenden overgang der naevi in neoplasmata. Demiéville's en Recklinghausen's opvatting worden door hem niet genoemd.

Ook hij neigt, als Variot, tot het aannemen van een intrafoetalen ontstekingachtigen oorsprong der naevi, welke steeds congenitaal zouden zijn.

Renoul (46) bestudeerde speciaal de zich uit naevi ontwikkelende tumoren. En in strijd met de meest gehuldigde opvatting kwam hij tot het resultaat, dat deze nieuwvormingen meest epitheliomen en geen sarkomen waren. Daar hij deze meening echter deed steunen op den alveolairten bouw, o. a. de diagnose „carcinome mélanique” stelt op „pigmentation et structure suffisamment alvéolaire”, en hij dus blijkbaar volkomen morphologisch indeelde en over de histogenese eigenlijk niet spreekt, zoo heeft zijn werk voor onze vraagpunten slechts geringe beteekenis. Ook hij beschouwt de naevuscellen als in embryonaal weefsel veranderde bindweefselelementen.

Van meer belang zijn de resultaten van Filandeau (13). Hij beschreef vaatnaevi en pigmentnaevi. Bij deze laatsten trof hem, dat in het rete Malpighii sommige cellen gezwollen waren. Verder vond hij de papillen verbreed en verlengd, terwijl in niet hypertrophische pigmentnaevi het corium dikwijls geen pigment bevatte. De naevuscellen noemt hij „*éléments épithéliaux*”. „Elles ont un caractère épithélial bien manifeste, résultant:

1°. De la grosseur de leur nucléole.

2°. De leur disposition en masses compactes.

3°. De leur ressemblance avec les cellules du corps muqueux de Malpighi.” *Zijne opvatting van de epitheliale natuur der naevuscellen steunt dus op morphologische gronden.*

Een geheel andere richting kreeg het vraagstuk na

de publicatie van Unna in de „*Berliner Klinische Wochenschrift*” in 1893. (55)

Reeds lang had Unna opgemerkt, dat in de naevuscelgroepen geen intercellulairstof kon worden aangetoond. Daarom was het hem onmogelijk deze cellen eenvoudig als bindweefselcellen of endotheliën ¹⁾ op te vatten en dacht hij aan epitheliën. Evenwel onderscheiden de naevuscellen zich van de dekepitheliën van de huid door een protoplasma, dat arm is aan basophile korrels en geen epitheelvezels of intercellulairbruggen vertoont. De kern is echter volkomen epitheloid. Bij mikroskopisch onderzoek van eenige uit naevi ontstane tumoren, vond hij nu exquisiete alveolaire pigmentcarcinomen. Deze gingen evenwel niet van het dekepitheel van de huid uit, maar veeleer van de naevuscelgroepen. Dit versterkte hem in zijne opvatting, dat de naevuscellen epitheliën waren. Zekerheid kreeg hij hiervan door het mikroskopisch onderzoek van eenige naevi van neonati. Hij meende namelijk te zien, hoe hier naevuscellen van het dekepitheel werden afgesnoerd. Op het oogenblik van loslating worden de epitheliën ronder, het protoplasma wordt helderder en minder kleurbaar, de stekels verdwijnen. Dergelijke afsnoeringsprocessen zag hij ook aan haarzakken en kluwenklieren. Hij meent, dat pigmentatie een begunstigenden invloed heeft op de loslating der celgroepen van de epidermis. Het geheele proces vergelijkt hij met een afdropping van de epidermis. Sporen er van vond hij terug bij 4 van 66 naevi van volwassenen.

De naevus gelijkt dus volkomen op een beginnend

¹⁾ Evenwel is ook in vele endotheliomen tusschen de cellen geen intercellulairstof aantoonbaar.

alveolair-carcinoom. Ten slotte wijst hij op het groote belang van zijn vondst voor de theorie van Cohnheim over het ontstaan van tumoren uit embryonale kiemen, voor welke theorie Cohnheim zelf nooit zoo krachtige bewijzen kon aanvoeren als Unna vond in de naevi.

Veel bijval viel echter Unna niet ten deel.

Leedham Green (17) ging de verhoudingen van het pigment in corpus papillare en rete Malpighii na in talrijke naevi en vond, dat deze geenszins aan elkaar beantwoorden.

Hoewel hij Unna's idee kende, gelukte het hem niet iets dergelijks te constateeren. De pigmentverdeling pleitte volgens hem niet voor de herkomst der naevuscellen uit het rete Malpighii. De tumoren, van naevi uitgaande, zouden zonder eenigen twijfel meestal sarkomen zijn, hoewel ze dikwijls een alveolaren bouw vertoonen. Het voornaamste argument, dat hij hiervoor aanvoert, is, dat ze in architectuur en structuur volkomen overeenkomen met de sarkomen der chorioidea, welker ontwikkeling op bindweefselbodem onbestreden is.

In 1894 kwam Unna in zijn leerboek (56) op het naevuscellen-vraagstuk meer uitgebreid terug. Hij voert tien argumenten aan tegen Van Recklinghausen's opvatting. Deze geef ik hier in 't verkort terug:

1°. *De naevuscellen vertoonen nooit een regelmatig gelaagde, concentrische rangschikking.*

2°. *De strengen vertoonen nooit een goed gecontoureerd lumen.*

3°. *Aan de peripherie der knopvormige naevi liggen de celstrengen vertikaal, terwijl de lymphevaten horizontaal, d. w. z. evenwijdig aan het oppervlak, verloopen.*

4°. *De strengen communicceeren onderling niet plexusachtig.*

5°. *Dikwijls ontbreekt juist aan de basis van het gezwel*

de zuilenvormige rangschikking der strengen, terwijl deze bouw bij groei in lymphevaten meer naar het hypoderm toe, juist duidelijker voor den dag zou moeten komen.

6°. Als de zuilen zich in lymphevaten ontwikkelden, zouden ze naar de peripherie toe meer diffuus moeten zijn, terwijl juist het omgekeerde het geval is.

7°. De celstrengen zijn in verschillende naevi van zeer verschillende dikte, hetgeen evenzeer pleit tegen de ontwikkeling in gepraeformeerde kanalen, als voor de afhankelijkheid van de ontwikkeling van het omgevend collagene weefsel.

8°. De lymphevaten zijn dikwijls duidelijk vrij en doen zich in vele, losgebouwde naevi, zelfs als wijde openingen voor.

9°. De overeenkomst, welke Recklinghausen zag van den bouw der naevuscelstrengen met dien der lymphangiomen der huid, is slechts bij uitzondering aanwezig, terwijl 10° de injectiebeelden der normale lymphevaten van de cutis niet beantwoorden aan de celzuilen der naevi.

Deze morphologische bewijsgronden dan, vinden een krachtigen steun in de ontwikkelingsgeschiedenis der naevi, zooals die eigenlijk in alle naevi van pasgeborenen kan worden nagegaan.

Bij het afsnoeringsproces ondergaan de epidermiscellen een metaplasie tot weeke, plastische, amoebenachtige klompjes zonder stekels en zonder epitheelvezels. Hun epitheliale natuur blijkt echter nog uit de kern en uit het gemis van intercellulairstof.

De afgesnoerde epitheelgroepen verhouden zich nu verder vrijwel passief en worden mechanisch op verschillende wijze geordend. Vindt men de diepe cutislagen vol naevuscellen, dan ziet Unna hierin het bewijs, dat de naevus zich ontwikkeld heeft op zeer jeugdigen

leeftijd, daar later het diepere cutisweefsel te hard geworden is om de naevuscellen toe te laten.

Het pigment heeft zeker een, het proces begunstigenden, invloed, maar is niet noodzakelijk, want hij zag het afsnoeringsproces ook in ongepigmenteerde naevi.

Stellig heeft in de celstrengen der naevi slechts zeer langzame celdeeling plaats, want Unna vond er nooit mitosen in. Echter kan het embryonale epitheel actief in woekering geraken en dan ontstaan oogenblikkelijk kankerachtige haarden in de cutis, welke een alveolaire structuur vertoonen.

Het naar buiten uitpuilen der naevi verklaart Unna op de volgende wijze: Door de depositie der epitheliën, verdwijnt het elastien in het bovenste gedeelte van het corium; het blijft echter rondom den naevus en in de diepte bestaan; daardoor wordt de naevus als het ware langzaam naar boven gedrongen. Dit kan zoover gaan, dat de basis ingesnoerd wordt en eindelijk de naevus aan een dunnen steel hangt (molluscoïde degeneratie).

Maar ook nu nog vond Unna weinig aanhangers. Op de bijeenkomst der „Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Aerzte” te Lübeck in 1895 (62) ontwikkelde Unna zijn ideën en demonstreerde zijn preparaten. Men vond echter zijn preparaten niet bewijzend en dus zijn leer onjuist. Vooral Ribbert bestreed hem: Ribbert meende, dat de naevuscelgroepen slechts tegen de epidermis aanlagen, waarbij evenwel een grens steeds nog duidelijk te zien was, en wees verder op de vele schijnbeelden, welke, vooral in de huid, door „Schrägschnitte” kunnen ontstaan. Hij hield zich aan Recklinghausen's opvatting.

Lubarsch (36) verklaarde, dat hij jonge naevi in

voldoend aantal onderzocht had en toch geen punten van overeenstemming van de naevuscellen met de epitheliën der epidermis gevonden had. „Man dürfte demnach berechtigt sein, Unna's Auffassung als in der Luft schwebend zu bezeichnen.”

Ook Birch-Hirschfeld (5) hield de naevuscellen nog voor gewoekerde bindweefselcellen van het corium.

Bauer (3) onderzocht een aantal naevi, welke hij nam van lijken van volwassen en jonge personen; het gelukte hem niet ze te vinden op pasgeborenen.

De naevuscelnesten vond hij meestal van het dekepitheel gescheiden door een laag celarm bindweefsel, hetgeen hij „Randbindweefsel” noemt. Soms echter schenen ze direkt in de epidermis over te gaan, maar ook dan nog, gelukte het hem door kleine instellingsverschillen met de mikrometerschroef te ontdekken, dat er niveauverschil bestond tusschen epidermis en naevuscelgroep. Hoewel hij zelf geen zeer jonge naevi onderzocht, kreeg hij toch inzage van vele praeparaten, welke Unna aan Ribbert ¹⁾ gestuurd had en kon daarin hetzelfde constateeren.

Ook vond hij in de naevuscelgroepen bindweefsel-fibrillen. Tegen de epitheliale natuur zou verder pleiten, dat de kernen der naevuscellen wisselender van vorm en grootte zijn dan de epitheelkernen en dat ze bij alle kleurmethoden een andere tint aannamen dan de epidermiskernen, terwijl hun cellichaam veel doorschijnender is. Unna's verklaring, dat dit alles moet worden toegeschreven aan een „rapide” verandering vindt

¹⁾ Bauer werkte bij Ribbert.

hij onwaarschijnlijk. Hij vond ook duidelijke lumina in vele celstrengen en wel het meest bij een naevus afkomstig van een oedemateus lijk. Hij voert dan het bewijs van den oorsprong der naevuscellen uit het lymfhestelsel per exclusionem; maar, daar hij van fibroomvorming geen bewijzen vindt, zoo beschouwt hij de naevi als lymphangi-endotheliomen.

Het onderzoek van vier maligne, van naevi uitgegane, pigmenttumoren gaf steeds een volkomen normaal dek-epitheel. Bovendien zag hij overgangen van de tumorcelgroepen in het omringende bindweefsel. Deze tumoren rekent hij dus tot de alveolair-sarkomen.

In een zeer kort stukje kwam Unna (57) hiertegen op en verweet Bauer, dat hij slechts een uittreksel uit Unna's werk raadpleegde. Bauer's lumina zijn ontstaan door het uitvallen van cellen. Tegen Lubarsch voert hij aan, dat hij zelf meer dan 50 naevi onderzocht, alvorens een bewijzend geval te vinden. Tevens vermeldde hij, dat Delbanco ook reeds zijn opvattingen bevestigde.

Delbanco (9) kwam hiertoe, door het onderzoek van een ongepigmenteerden naevus van een kind van 3½ jaar. Hierin vond hij lange epidermisspruiten, welke den indruk maakten aan het uiteinde opgevezeld te zijn door bindweefsel-ingroeiing, waardoor eindelijk de spruit in smalle celrijen verdeeld wordt. Deze celrijen gaan over in solide celklompen, welke in het corium liggen. De celinfiltratie in het bindweefsel houdt hij deels voor gewoekerde bindweefselcellen, deels voor gewoekerde epitheliën en epitheel-derivaten, welke, of in verband gebleven zijn met de epidermis, of afgesnoerd zijn. Deze epidermiswoekeringen kunnen in lymphevaten ingroeien. Deze

meening baseert hij op de aanwezigheid van een duidelijke endotheelbekleding om naevuscelgroepen; daar echter deze endotheelbekleding ook aanwezig is om, tegen de epidermis aan liggende, groote naevuscelgroepen, zulke groote lymphevaten daar echter normaliter niet aanwezig zijn, zoo neemt hij een maximale verwijding der lymphevaten daar ter plaatse aan.

Ook in de lichtgele tint, welke het protoplasma der naevuscellen vertoont bij pikrokarmijnkleuring, ziet hij een argument voor hun epitheliale natuur.

De gronden, waarop hij de naevuscellen voor epitheliaal houdt, formuleert hij eindelijk aldus:

1. Het bindweefsel en zijn apparaten leveren niet de naevuscellen. Recklinghausen bewees dit voor bloedvaat-apparaat en zenuwen, hij zelf toonde het aan voor de lymphevaten, daar om de naevuscelgroepen goed behouden endotheliën aanwezig zijn.

2. Het epitheel vertoont aktieve woekering (lange spruiten).

3. Het epitheel vertoont hier en daar een belangrijke metaplasie zijner elementen, waarbij de stekels verloren gaan. De metaplastische epitheliën toonen groote overeenkomst met naevuscellen.

4. Het bindweefsel verkeert in aktieve woekering, waardoor een opvezeling van epidermisgedeelten ontstaat.

Kromayer, welke eerst (28) op grond van door hem in naevuscelgroepen gevonden, nieuw gevormde elastische vezelen, zich met Unna niet vereenigen kon, stiet bij zijne pigmentonderzoekingen op talrijke naevi, waarin de beschreven afsnoeringsprocessen aanwezig waren en hield dus toen (29) de naevuscellen ook voor epitheliaal; ook meent hij verdwijnende epitheelvezeling en inter-

cellulairbruggen gezien te hebben. De endotheelbekleding, welke Delbanco aannam, meent hij te moeten verklaren voor platgedrukte epitheliën aan de peripherie der groepen. Verder zag hij jonge bindweefselvezels korfjesvormig om naevuscellen heen liggen en kreeg den indruk, dat het protoplasma der naevuscellen eerst aan de peripherie, later meer naar het centrum der cel in bindweefselvezels overging. Op grond hiervan meent hij een metaplasie der, van epitheliën afkomstige, naevuscellen in bindweefselcellen te mogen aannemen.

In de vergadering der „Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte" te Frankfurt (30) droeg Kromayer deze opvatting voor. In de, zich daaraan aansluitende, discussie meende Ribbert de door Kromayer beschreven beelden te moeten verklaren door een groei der cellen in het bindweefsel en een aandringen tegen de epidermis. Herxheimer hield de naevuscellen naar Kromayer's beschrijving voor endotheliën en verklaarde zijn praeparaten voor niet duidelijk. Lubarsch zeide zelf nooit de door Unna beschrevene beelden te hebben kunnen vinden; maar zelfs, indien deze voorkomen, meende hij, dat het niet aanging, daaruit algemeen geldige besluiten te trekken. Unna sprak daarna de hoop uit, dat in een niet al te ver verwijderde toekomst de patholoog-anatomen zich tot zijn opvatting zullen bekeeren.

Eigenaardig is hoe Lubarsch (37) reeds veel minder afkeer vertoont dan in 1895. Hij schrijft: „Es ist berechtigt, vorläufig noch Sceptis zu bewahren gegenüber Bildern, die zum mindesten mehrdeutig sind; die Möglichkeit, das ebenso, wie es Melano-carcinome und Melano-sarkome giebt, auch epitheliale Naevi vorkom-

men, scheint mir nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen; verfehlt aber dürfte es sein, vereinzelte Befunde zu verallgemeinern."

Op het anatomencongres te Gent in 1897 (58) besprak Unna wederom het vraagstuk en demonstreerde zijne praeparaten, afkomstig van foetus en pasgeborenen, en wees er op, hoe de naevuscellen door hun kern en de afwezigheid van fibrillair bindweefsel tusschen de cellen overeenkomen met de epidermiscellen, zich daarvan onderscheiden door het ontbreken der granoplasmakleuring met methyleen-blauw en door het ontbreken der epitheelvezels.

Klaatsch en Waldeyer verklaarden zich overtuigd. Van Beneden en Koelliker verklaarden de beschrijving, welke Unna van zijn praeparaten gaf, voor juist, terwijl van de zijde van Stöhr geen oppositie kwam.

De Turk Hodara (20) onderzocht speciaal de verhoudingen der epitheelvezeling bij weeke naevi en alveolaire huidtumoren. Ook hij erkende Unna's opvatting als juist en zag zelfs overgangen van normale epidermiscellen met duidelijke epitheelvezeling en stekels door cellen met zwakgekleurde epitheelvezels in stekellooze en vezellooze naevuscellen. Ook zag hij onveranderde epidermiscelgroepen vrij in het corium liggen. Op sommige plaatsen zag hij bijna afgesnoerde celballen, door nauwelijks zichtbare, gebroken en uiteengevallen vezels met de epidermis verbonden

Hij beschouwt de afsnoering als een gevolg van de degeneratie en het breken der epitheelvezels. In de cellen der alveolaire carcinomen vond hij nooit epitheelvezeling.

Ook Tailhefer (53) verklaarde zich door Unna's

mededeelingen overtuigd. Op grond hiervan rekent hij dus eenige, zich uit naevi ontwikkeld hebbende, tumoren tot de naevocarcinomen, hoewel de epidermis slechts sterk gepigmenteerd was en overigens normaal.

Een, van alle voorgaande auteurs afwijkend, standpunt werd ingenomen door Ribbert (48).

Hij ging van de veronderstelling uit, dat de melanotische tumoren van huid en oog gelijkwaardig waren en nam aan dat de pigmenttumoren afstammen van cellen, welke normaliter pigment voeren. Zijn eigen onderzoekingen leerden hem, dat de typische cel van het oogmelanoom in alle punten van belang met de normale vertakte pigmenteel overeenstemt. Hij vond dit door het uitpluizen van twee versche oogmelanomen. In geharde praeparaten gaven deze ongeveer het beeld van een spoelcelsarkoom. Behalve de typische vertakte fijnkorrelige pigmentcellen, kwamen ronde en ovale cellen voor, welke zeer dicht met een veel grofkorreliger pigment gevuld waren. Tusschen deze beide vormen zag hij echter overgangen, waarom hij ze tot dezelfde celsoort rekent te behooren. Hierbij beschouwt hij de laatste soort als contractievorm van de eerste, naar analogie van de chromatophoren in de huid der amphiënen, waarvan het bekend is, dat ze zich tot ronde lichamen contraheeren. Evenwel moet hij erkennen, dat niet alleen contractie het verschil in aspect kan verklaren, want ook het pigment wordt grofkorreliger. Dit punt laat hij echter verder rusten.

Deze oogtumoren vertoonden hier en daar een soort van alveolair bouw en in sommige metastasen was deze zoo uitgesproken, dat ze geheel overeenkwam met huidmelanomen. In primaire oogtumoren en metastasen

komen dikwijls ongepigmenteerde gedeelten voor en daar deze toch zeker van pigmentcellen afstammen, zoo kan het ongepigmenteerd zijn van sommige huidtumoren niet als argument tegen hun afstamming uit pigmentcellen worden gebruikt. Het aan oogtumoren gevondene, brengt hij nu over op de huid en speciaal op de naevi; met te meer recht, meent hij, daar hij eens een tumor zag van de huid van den grooten teen, welke voor het grootste gedeelte uit typische chromatophoren bestond.

Hij houdt chromatophoren en naevuscellen voor identisch. Ze zouden daarbij in dezelfde verhouding tot elkaar staan als in de melano-sarkomen de gepigmenteerde cellen tot de ongepigmenteerde. Dat meestal de chromatophoren om de naevuscelgroepen liggen, vindt hij geen bezwaar, daar dit ook voorkomt in oogmelanomen en bovendien vindt men dikwijls typische chromatophoren, naevuscellen en overgangsvormen zoo bij elkaar liggen, dat het niet mogelijk is, grenzen daartusschen te trekken. De naevuscellen zouden zijn onvolkomen ontwikkelde chromatophoren, welke hun volle ontwikkeling tot vertakte pigmentcellen niet bereikten, doordat er zich te veel op eene plaats bij elkaar vormden. Ook hij meent, dat de huidmelanomen zich uit naevuscellen ontwikkelen en brengt nu oog- en huidmelanomen samen tot ééne groep, welke hij den naam geeft van „*chromatophoromen*”.

Tegen de voorstanders der epitheliale afkomst der naevuscellen voert hij verschillende argumenten aan: Dat de naevuscellen niet plexusachtig gerangschikt zijn, kan niet tegen de theorie gelden, dat het endotheliën zouden zijn, want het zouden de endotheliën der lym-

phespleten kunnen zijn, welke gewoekerd waren. Het feit, hetgeen Kromayer aangeeft, dat de celnesten zich ook midden in de epidermis kunnen vormen, berust waarschijnlijk op dwars aangesneden papillen. De „*rapide*” verandering der epitheelcellen, schijnt hem onaannemelijk, daar het nergens analoga vindt en Kromayer’s opgave van cellen met onduidelijke raffen en verdwijnende protoplasma-vezeling schijnt hem te vaag en niet voldoende door de afbeeldingen, welke Kromayer geeft, gesteund. Bovendien gelukte het hem door een gewijzigde kleurmethode van Mallory ¹⁾ bindweefsel-fibrillen in alle naevuscelgroepen aan te toonen, welke bijna alle afzonderlijke elementen van elkaar scheiden. Hij vindt het daarom veel aannemelijker, dat de naevuscelgroepen in het bindweefsel ontstaan, zich vergrooten en bij hun groei tot aan de epidermis komen.

In een kort antwoord hierop trachtte Kromayer (31) Ribbert’s argumenten te ontzenuwen en deelde later in zijn interessant stuk over „Die Parenchymhaut und ihre Erkrankungen” (32), waarin hij verschillende morphologische verhoudingen der huid mechanisch trachtte te verklaren, mede, dat het hem gelukt was, de aanwezigheid van naevuscelgroepen, aan alle zijden door epidermis omsloten, door seriesneden te bewijzen.

Scheuber (51) meende ook na het onderzoek van eenige naevi de naevuscellen van de epidermis te mogen afleiden. Het ontbreken der epitheelvezeling kon hem hierin niet terughouden, daar deze ook ontbrak in ontwijfelbare epidermis-derivaten, nl. in de huidklieren. Verder merkt hij op, dat de naevus in zijn diepere lagen door

¹⁾ Zie Hoofdstuk III.

het optreden van bindweefsel en elastische vezelen veel van zijn oorspronkelijk epitheliaal karakter verliest.

Heinz (19) vond wederom in eenige naevi ontwijfelbare bloedvaten, welke in solide celstrengen waren veranderd; op andere plaatsen evenwel schenen de naevuscellen in lymphevaten te liggen. Voornamelijk bespreekt hij dan de pigmentverhoudingen en komt op grond van de veranderde bloedvaten tot de opvatting, dat waarschijnlijk een abnorme pigmentophooping in het rete Malpighii primair is. Dit pigment zou nu uit de epidermis naar het corium worden vervoerd door bewegelijke pigmentcellen en hier een prikkelingstoestand opwekken, welke een reactie van bloed en lymphevatenstelsel ten gevolge heeft, waaraan de naevuscellen haar ontstaan te danken hebben.

Waelsch (64) onderzocht eenige uit naevi ontstane tumoren en vond daarin sterke naevuscelvorming en direkte overgangen van het dekepitheel in het tumorweefsel, evenwel ook ingroeijing van tumorelementen in de epidermis. Of hij zijn beelden aan seriesneden controleerde, vermeldt hij niet. Op grond hiervan, is hij het dus met Unna eens, dat deze tumoren als naevocarcinomen moeten worden opgevat.

Ook de Amerikanen Foster (14) en Gilchrist (16) kwamen op voor de epitheliale natuur der naevuscellen. De laatste onderzocht o. a. een klein ulcereerend tumortje van het aangezicht. Het mikroskopisch beeld vertoonde duidelijk alle stadiën van een malignen groei in de diepte van het epithelium van de epidermis. Deze ingroeijende gedeelten waren, even als de epidermis zelve, sterk gepigmenteerd. (De afbeelding, welke hij hiervan geeft herinnert sterk aan het mikroskopisch beeld van het

ulcus rodens). Verder vond hij bij een naevus van een kind van 21 maanden ook afsnoeringsprocessen aan de epidermis, welke volgens zijne beschrijving met sterke pigmentatie gepaard gingen.

Op de vergadering der „Deutsche Pathologische Gesellschaft“ te München in 1899 besprak Marchand (39) in zijne voordracht „Ueber die Beziehungen der pathologischen Anatomie zur Entwicklungsgeschichte, besonders der Keimblattlehre“ ook het naevuscellenvraagstuk.

Hij verklaarde zich op grond van in zijn instituut onderzochte gevallen bij Unna te kunnen aansluiten en zeide naar aanleiding daarvan het volgende: *„Man kann also diese Zellen als gewissermassen aus der Epidermis ausgeschiedene aber noch ruherungsfähige Elemente betrachten, die einen bestimmten Gewebs-Charakter nicht mehr erkennen lassen, ihn vielleicht überhaupt verloren haben. Jedenfalls scheinen nie wieder Epidermiscellen aus diesen Elementen zu werden. Wir hätten also ein gewisz sehr bemerkenswerthes Beispiel von Zellen, welche durch ihre frühzeitige Herauslösung aus ihrem ursprünglichen Verbande, ohne dadurch zu Grunde zu gehen, ihre specifische Eigenthümlichkeit einbüßen. Diese sehr bemerkenswerthe Erscheinung steht und fällt natürlich mit der Entscheidung über die Herkunft der Zellen und ein möglichst vielseitige genaue Prüfung dieses Vorgangs ist daher sehr wünschenswerth.“*

Hoe weinig eenstemmigheid over dezen oorsprong nog bestond, volgt uit de eerstvolgende publicatiën.

Löwenbach (35) onderzocht een weinig of niet gepigmenteerd gezwelletje van de huid van den thorax, hetgeen gehouden was voor een fibroma molluscum. Bij mikroskopisch onderzoek bleek het geheele corium vol strengen en balken van naevuscelachtige elementen. De

epidermis was overal smal, bijna zonder spruiten en pigmentloos. De naevuscelgroepen lagen wel vlak tegen de epidermis aan, maar er was, of een fijn bindweefsellagje tusschen beide aanwezig, of er was niveauverschil te constateeren op de wijze, welke Bauer aangeeft.

De bloedcapillairen waren omringd door dichte massa's naevuscellen, zoodat het dikwijls moeilijk uit te maken was, of men moest spreken van een vat met naevuscel-mantel of van een naevuscelstreng met lumen. Er bestonden dus duidelijk betrekkingen der naevuscellen tot het bloedvatapparaat, terwijl betrekkingen tot de epidermis in den zin van Unna ten eenen male ontbraken. Het onderzoek geschiedde nu verder aan serie-sneden. En hierbij bleek, dat op enkele plaatsen dunwandige bloedvaten over een klein gedeelte van hun wand geen bindweefselring meer vertoonden, dat op deze plaatsen het endotheel gewoekerd was en direct overging in naevuscelgroepen. Ook zag hij vaten hun lumen verliezen en overgaan in een solide naevuscelstreng. Löwenbach meent dus, dat de overgang van endotheelcellen in naevuscellen plaats heeft op twee wijzen, namelijk, of door excentrische locale endotheelwoekering, waarbij de endotheliën de bindweefsel omhulling van het vat doorbreken en daarbuiten een celstreng vormen, welke verder onafhankelijk van het vat haar weg vervolgt, of — en deze laatste wijze is de meest voorkomende — door concentrische endotheelwoekering, waardoor het vaatlumen kleiner wordt en eindelijk verdwijnt. Voor dit geval meent hij dus de haemangi-endotheliale afkomst der naevuscellen bewezen te hebben, geeft echter de mogelijkheid toe, dat in andere gevallen deze een epitheliale zoude kunnen zijn.

Het feit, dat van naevi nog al eens neuro-fibromen, d. w. z. tumoren, waarbij een bindweefselwoekering van het perineurium bestaat, uitgaan, bracht Soldan (52) ertoe, naevi speciaal in deze richting te onderzoeken. Hiertoe fixeerde hij zijn objecten in Müller'sche vloeistof en alcohol, sloot ze in celloidine in en behandelde de coupes naar de mergscheedenkleuring van Weigert-Pal. Hierbij bleken nu regelmatig in de dieper gelegen celstrengen zenuwen aanwezig te zijn. In de hooger gelegen celstrengen ontbraken ze, maar waren dan ook in het omliggende bindweefsel niet aanwezig. Evenwel bestond er dikwijls duidelijk continuïteit van zenuwbevattende diepe celstrengen met meer oppervlakkige celnesten. Eens zelfs vond hij een zenuw in een celnest, hetgeen lag in het rete van een haarzak. Volgens hem is dus de huidpigmentatie waarschijnlijk een gevolg van fibromatose van het perineurale bindweefsel (!) en zijn de naevuscelstrengen en-nesten producten van deze neurofibromatose en geen epitheliale of lymphangi-endotheliale of haemangi-endotheliale elementen

Schalek (50) onderzocht 2 naevi pigmentosi en 3 melanotische huidtumoren. Hoewel hij op grond hiervan Unna's opvatting als de juiste beschouwde en zelfs de chromatophoren uit epidermiscellen doet ontstaan, is zijn overtuiging toch niet zeer vast, zooals blijkt uit zijn conclusie:

„If now, in conclusion, we attempt to formulate an opinion as to the histogenesis of melanosarkoma of the skin, we must concede, that the final decision is by no means easy, but fraught with many difficulties. But it appears, that the standpoint, taken by Unna, is probably correct.”

Al even voorzichtig laat zich Whitefield (65) — voor zoover mij bekend, de eenige Engelsche auteur over dit

onderwerp -- uit. Hoewel hij zijn objecten in Müllersche vloeistof fixeerte, waren in zijn praeparaten de zich afsnoerende epidermiscellen toch geschrompeld. Zeer sterk vond hij het afsplitsingsproces bij een paar huidmelanomen. In hoever of de zich afsnoerende epitheliën inderdaad de analoga zijn der dieper liggende groepen, schijnt hem zeer moeielijk uit te maken. Om meer objectief te zijn, gaf hij zijn praeparaten weer door photographieën.

Audry (2) is van de juistheid van Unna's denkbeelden overtuigd, doch merkt op, dat in alcohol gefixeerde praeparaten geen bewijzende beelden opleveren, wel daarentegen in Flemming's vloeistof gefixeerde en met saffranine gekleurde. Delisle (10), hoewel in naevi pigmentosi celveranderingen in het rete Malpighii waarnemende, kwam niet tot een conclusie. „Devant des opinions aussi différentes et émanant de personnes, dont la compétence est indiscutable, nous n'osons conclure.”

Judalewitsch (25) verkreeg zijn resultaten vooral aan een vlakken pigmentnaevus van den mons veneris. Het epitheel, ook dat van de haarfollikels, was in woekering. De cylindercellenlaag vond hij dikwijls onderbroken door holten, waarin enkele of meerdere sterk gepigmenteerde cellen lagen, welke uitsteeksels vertoonden. Deze houdt hij voor afgebroken intercellulairbruggen. Genoemde cellen zijn sterk gepigmenteerd. Het zijn echter geen chromatophoren, daar hij er verdwijnende epitheelvezels en intercellulairbruggen in waarnam, hetgeen hij door afbeeldingen weergeeft. De holten om de cellen houdt hij niet voor kunstproducten, daar ze in, op allerlei wijzen behandelde, praeparaten ¹⁾

¹⁾ Echter was het geheele object in formaline gefixeerd.

aanwezig waren, maar meent, dat ze later bij de afsnoering door epitheliën en bindweefsel worden opgevuld. Deze celgroepen worden nu de naevuscelgroepen. In het bindweefsel vond hij absoluut geen woekeringsverschijnselen. Het was zeer kernarm en toch waren fijne bindweefselfibrillen tusschen de naevuscellen aanwezig en in de diepere lagen is elke naevuscel door bindweefselvezels omvlochten, terwijl het protoplasma eindelijk geheel verdwijnt. Dit alles was het duidelijkst bij kleuring volgens de methode van van Gieson. Zijn besluit hieruit is, dat de naevuscellen van epithelialen oorsprong zijn, doch, dat ze zelve bindweefsel en elastische vezelen vormen m. a. w. worden tot bindweefselcellen en hij sloot zich dus hiermede bij Kromayer aan

Hadden bijna alle vorige onderzoekers, Löwenbach uitgezonderd, voornamelijk onderzocht aan losse sneden, zoo werd hierop een uitzondering gemaakt door Abesser (1). Zijn onderzoek geschiedde aan naevi van volwassenen, daar hij tevergeefs ernaar zocht bij jonge kinderen. Zijn objecten werden gehard in alcohol en het gelukte hem hiervan na paraffine-inbetting serieën te verkrijgen van 10—20 μ coupedikte. Hij onderscheidt drie soorten van naevuscellen: *a.* cellen met epitheelachtige kern, welke in groepen of verspreid in de hoogere cutislagen en corpus papillare liggen, *b.* cellen met donkere, platte kern, meest in strengen en in de diepere cutislagen en *c.* chromatophoren.

Als typische afwijking in kleine, vlakke naevi vond hij een epidermiswoekering in het naevusgebied, waarbij de spruiten verlengd zijn en soms een soort netwerk vormen, hetgeen hij echter niet uit zijn seriesneden

bewijst. Bij sterk verheven naevi verdwijnt deze woeking. In een vrij grooten, licht verheven, naevus vond hij verandering in de epitheelspruiten aan den rand. Aan den top waren deze verbreed en als in een bezem opgevezeld, waarbij de onderste cellen getand waren en soms als cellen niet meer te herkennen. Deze veranderde cellen waren door dunne protoplasma-bruggen onderling verbonden. Hoewel hij meende in dergelijke cellen resten van epitheelvezeling te kunnen waarnemen, vindt hij dit zelf toch niet zeer duidelijk en in het plaatje, hetgeen hij er van geeft, is dit al even weinig het geval. Deze veranderde spruiten waren geheel omgeven door bindweefsel. Dikwijls waren de veranderde cellen omgeven door platte kernen, welke hij beschouwt als platgedrukte naburige epidermiscellen. Dergelijke met de epidermis samenliggende groepen hadden de grootste overeenkomst met in het corium liggende naevuscelgroepen. In eenen anderen naevus beschrijft hij groote naevuscelgroepen, geheel omgeven door smalle epidermisstrooken. De basale cellagen van de epidermis waren daar sterk afgeplat, zoodat de kernen evenwijdig aan de grenslaag tusschen epidermis en naevuscelgroep verliepen. Hij meent deze afplatting te moeten verklaren, of door druk der onderliggende naevuscellen, of door een trekking, welke hij zich aldus voorstelt: Lange epidermisspruiten zijn stevig bevestigd in de diepere lagen van het corium. Ten gevolge van de naevuscelvorming wordt nu de tusschenliggende coriumpapil gevuld en wordt het dek-epitheel naar boven gedrongen, waarbij de in de diepte vastzittende spruiten gerekt worden.

Dergelijke celnesten kon hij nu in zijn seriën tot in de diepte vervolgen, waarbij dan bindweefsel en elastische

vezels tusschen de naevuscellen optraden. Verder zag hij allerlei overgangen van vertakte chromatophoren door spoelvormige en ovale cellen tot typisch ronde cellen, welke zeer veel gelijken op naevuscellen. De loslatende epidermiscellen vertoonen ook min of meer vertakte cellichamen en, als ze sterk gepigmenteerd zijn, hebben ze dus zeer groote overeenkomst met vertakte chromatophoren. Op grond hiervan meent hij ook de vertakte pigmentcellen in het corium van de epidermis te mogen afleiden en rekent ze ook onder de naevuscellen. Soldan's onderzoekingen werden ook door hem nagedaan, doch met volkomen negatief resultaat.

Larass (33) eindelijk, vond in eenige zich uit naevi ontwikkeld hebbende, alveolair gebouwde, melanotische tumoren in de epidermis in het naevusgebied op vele plaatsen de basale cellenrij veranderd, waarbij de cellen er als hydropisch uitzagen. Deze verandering ging soms met pigmentatie gepaard. Deze zelfde verandering was aanwezig in lange epidermisspruiten, welke reikten tot tusschen de naevuscelgroepen. Mitosen vond hij in deze spruiten niet. En deze kwamen op dwarsche doorsnede soms volkomen overeen met naevuscelgroepen. Hierop baseert hij het epitheliale karakter van den naevus en, daar de maligne tumor duidelijk genetisch samenhangt met den naevus, moet deze dus worden opgevat als een melanocarcinoom.

Heb ik hiermede een vrij volledig overzicht gegeven van hetgeen door de verschillende oorspronkelijke auteurs over het naevuscellenvraagstuk is gewerkt, geschreven en gesproken, zoo blijft mij nog over, datgene te vermelden, wat ik in de nieuwste hand- en leerboeken, welke onder mijn bereik waren, heb gevonden.

Mendes da Costa (41) houdt de epitheliale natuur der naevuscellen voor vrijwel bewezen.

Ribbert (49) is nagenoeg hetzelfde standpunt blijven innemen, door hem in 1897 verdedigd. Hij houdt dus de naevuscellen voor onontwikkelde chromatophoren, over wier mesoblastische afkomst volgens hem geen twijfel kan bestaan. Echter geeft hij toe, dat de celgroepen koepelvormig in het epitheel kunnen indringen en dit is ook reeds gedurende het embryonale leven mogelijk. Op deze wijze zouden dergelijke cellen in de epidermis kunnen geraken en zich daar onder afplatting der omgevende epitheliën tot gepigmenteerde, tegen de omgeving scherp afgegrensde celgroepen, kunnen ontwikkelen.

Ziegler (66) houdt de naevuscellen voor gewoekerde lymphevat-endotheliën, erkent echter, dat het aantal auteurs, welke aannemen, dat ze van het dekepitheel afkomstig zijn, toeneemt. Hij vindt echter de beschreven beelden niet bewijzend en meent, dat steeds ook de mogelijkheid bestaat, dat men met, in het epitheel ingedrongen, endotheliale woekeringen te doen heeft.

Borst (7) meent, dat niet zoozeer een nieuwvorming van lymphevaten plaats heeft, als wel een celwoekering in en bij lymphevaten, welke zich in verder gevorderde gevallen met een diffuse bindweefsel-nieuwvorming kan verbinden en stelt daarom, voor naevus pigmentosus den naam „fibroma melanodes” voor. De celgroepen liggen echter zonder eenigen twijfel dikwijls in uitgezette lymphevaten en soms laat zich bewijzen, dat ze het product van een endotheliale woekering zijn. Hij zelf vond tenminste een „injectie” der lymphevaten met naevuscellen en tevens aan den wand dezer lymphe-

vaten een laagsgewijze vermeerdering der endotheliën.

Hij kan zich dus absoluut niet bij Unna c s. aansluiten.

In overeenstemming hiermede houdt hij de melanotische huidgezwellen, ook, als ze duidelijk alveolair gebouwd zijn, voor afkomstig van mesoblastischen moederbodem, voor sarkomen.

Voor het overzicht wil ik nog in het kort de verschillende opvattingen omtrent de genese der naevuscellen en der naevotumoren samenvatten:

Virchow hield de weeke naevi voor onontwikkelde sarkomen, de alveolaire naevotumoren op morphologische gronden voor carcinomen ¹⁾.

Durante leidde ze van *epidermiscellen* af.

Demiéville meende ze van het *peri-endotheliale* weefsel der bloedvaten te moeten afleiden. Hierbij sloten zich aan Bogoliubsky en Jadassohn.

Recklinghausen verklaarde de naevi voor *lymph-angiofibromen*. Het bewijs hiervoor voert hij per exclusionem. Een zeer gering verschil hiermede maakt Bauer, welke ze houdt voor *lymphangi-endotheliomen*.

Variot en zijn leerling Hugues namen een *locale* *woekering der praëxisterende vaste bindweefselcellen* aan.

Renoul verklaarde, op morphologische gronden, de alveolaire naevotumoren voor *epitheliomen*, Filandeau op dergelijke gronden de naevuscellen voor *epitheliaal*.

Unna leidde *histogenetisch* de naevuscellen van de

¹⁾ Den samenhang tusschen deze tumoren en de naevuscellen kende hij nog niet.

epidermis af en hield daarom de, zich uit naevi ontwikkelende, alveolaire tumoren voor *carcinomen*.

Hierbij sloten zich achtereenvolgens aan: Delbanco, Kromayer, Hodara, Scheuber, Schalek, Whitefield, Audry, Judalewitsch, Abesser en Larass.

Van deze auteurs nemen echter Kromayer en Judalewitsch een *metaplasie* der *epitheliale* naevuscellen in *bindweefselcellen* aan, terwijl Schalek en Abesser de *chromatophoren* ook uit *epidermiscellen* doen ontstaan.

Ribbert ziet in de naevuscellen *onontwikkelde chromatophoren*, de tumoren noemt hij *chromatophoromen*.

Waelsch is de eenige auteur, welke *directe overgangen* zag van het dekepitheel in alveolaire naevotumoren.

Löwenbach noemt de naevuscelwoekeringen *haemangi-endotheliomen*; Soldan *neurofibromen*, terwijl eindelijk Borst den pigmentnaevus den naam geeft van *fibroma melanodes*.

DERDE HOOFDSTUK.

Materiaal en methoden.

Materiaal. Het door mij onderzochte materiaal is voor een deel afkomstig van de huid van cadavers, welke in het Boerhaave-laboratorium ter sectie kwamen, voor een deel bij levende personen geëxstirpeerd. Ook gebruikte ik enkele objecten, welke in het pathologisch-anatomisch museum werden bewaard.

Met opzet koos ik naevi van zeer verschillenden vorm en afmeting, opdat mijn eventueele conclusiën zoo veel mogelijk algemeen geldig zouden zijn. In het geheel onderzocht ik 16 betrekkelijk kleine naevi, 1 van zeer groote afmetingen en 4 huidtumoren, waarvan er 3 sterk gepigmenteerd waren. Hiervan zijn mij 6 naevi, waaronder de zeer groote, en 2 naevotumoren gebleken, voor de beantwoording der vragen, welke ik mij stelde, van belang te zijn.

De uitvoerige beschrijving dezer objecten zal ik in het volgende hoofdstuk geven. Zooals daar blijken zal, is de jongste door mij onderzochte naevus afkomstig van een kind van 20 maanden.

Ondanks een zeer nauwkeurig onderzoek van de huid

van alle voldragen en onvoldragen kinderen, 18 in getal, waarvan ik, sinds ik mijn onderwerp bewerkte, de sectie deed en van de in het museum aanwezige foetus, is het mij niet gelukt bij dezen een naevus te vinden. Ook mijne pogingen om buiten Leiden jonge naevi te krijgen, zijn zonder succes gebleven. In dit opzicht was ik dus al even ongelukkig als Bauer en Abesser Trouwens, Unna schijnt eigenlijk de eenige te zijn, die vele naevi van foetus en pasgeborenen tot zijn beschikking had.

Pigmentnaevi schijnen dus bij foetus en pasgeborenen wel zeer zeldzaam te zijn. Een numerieke uitdrukking hiervoor, vindt men bij Michel (42), wiens werk voornamelijk een groot aantal statistische gegevens omtrent naevi bevat. Hij geeft aan, dat het aantal naevusvrije personen in de eerste maand van het extrauterine leven 100⁰/₀ bedraagt, terwijl daarentegen na het 8ste levensjaar een volkomen naevusvrij persoon een groote zeldzaamheid is.

De naam naevi d. w. z. nativi is dus niet geheel verdiend. Maar, al ontbrak mij het materiaal, dat door Unna e. a. als het meest geschikte wordt opgegeven, toch meen ik, ook aan het mij ten dienste staande, voldoende resultaten te hebben bereikt.

Methoden. Ook omtrent de door mij gebruikte methoden wil ik het een en ander mededeelen.

Daar de huid een object is, dat zich in paraffine meest vrij slecht laat snijden, vooral door de aanwezigheid van het harde coriumbindweefsel, en de snijdbaarheid van een object zeker voor een deel bepaald wordt door de fixatievloeistof, zoo beproefde ik verschillende fixatievloeistoffen. De beste resultaten verkreeg ik hierbij met salpeterzuur,

hetgeen ook door Stöhr ¹⁾ als doelmatig fixatiemiddel voor bindweefselrijke organen wordt opgegeven. Ik gebruikte dit in de volgende concentratie: $3\frac{1}{2}$ cM³ acidum nitricum concentratum op 100 cM³ aqua distillata; hierin bleven de objecten 24 uur om dan in alcohol van stijgende concentratie ontwaterd te worden en vervolgens in paraffine te worden ingesloten. Van op deze wijze behandelde naevi, verkreeg ik met het mikrotroom van Zimmerman doorlopende seriën van 10 μ dikte. Evenwel heb ik deze methode, hoe geschikt ook voor grovere mikroskopische onderzoekingen, weder moeten verlaten, daar de kleuringsresultaten niet bevredigend waren. Vooral de kernstructuur schijnt hierbij veel te lijden, terwijl ook epitheelvezelkleuringen nooit eenig succes hadden.

Als fixatievloeistof heb ik ten slotte voornamelijk gebruikt formaline en wel in de volgende concentratie: 1 deel formaline Schering op 9 dln. aqua distillata.

Tevens wil ik hier opmerken, dat het mij bleek, dat objecten, welke 10 jaar in alcohol 80% waren bewaard, en waarschijnlijk daarin oorspronkelijk gelegd, zich nog zeer goed leenden voor mikroskopisch onderzoek.

Als insluitingsmethode gebruikte ik zoowel die in celloïdine als die in paraffine

De celloïdinemethode, welke tegenwoordig, na vergelijkend onderzoek, in het Boerhaave-laboratorium wordt gebruikt, wijkt in eenige onderdeelen van de meest gebruikelijke af. De hoofdzaken hiervan wil ik vermelden: Om een gelijkmatige indamping der dikke celloïdine te verkrijgen wordt het bakje met dikke celloïdine geplaatst in een grooter bakje, waarin zich eenige glycerine be-

¹⁾ Stöhr. Lehrbuch der Histologie. 1903.

vindt en nu wordt om het kleine bakje een gewoon lampeglas geplaatst. Het voordeel hiervan is de constante verdampingsopening. Op deze wijze wordt een langzame, gelijkmatige indamping verkregen. Is de dikke celloïdine voldoende hard geworden, dan worden de objecten met omgevende celloïdine als blokjes uitgesneden en gedurende 2 uur of langer, al naar de grootte, gebracht in een mengsel van gelijke deelen acetonvrije methylalcohol en aqua distillata. Hierin worden de celloïdineblokken hard. Daarna komen ze in zuivere glycerine, waarin ze blijven tot ze doorschijnend zijn. De aldus behandelde celloïdineblokken kunnen onveranderd aan de lucht bewaard blijven. Stöhr geeft als nadeel der harding in zuivere glycerine op, dat de sneden te sterk rollen, maar dit is, mijns inziens, althans voor groote sneden, juist een voordeel, daar ze dan veel minder scheuren. Men snijdt de coupe bijna geheel, doch laat haar nog met een puntje aan het blok vastzitten, waarna met een vochtig penseel de coupe ontrold wordt en vervolgens geheel wordt afgesneden. Op deze wijze heb ik met het mikrotoom van Schanze sneden verkregen door een geheele nier van een voldragen kind, ter dikte van $7\frac{1}{2} \mu$.

De celloïdine seriën, welke ik vervaardigde, heb ik steeds op zeer eenvoudige wijze snede voor snede behandeld, daar ik aan seriën van 50 sneden voldoende had en Weigert's methode mij voor zoo kleine seriën geen voordeelen schijnt te hebben. De celloïdine sneden werden steeds verder vrij behandeld.

Over de paraffinemethode valt het volgende op te merken:

Om de sterk schrompelende werking van den absoluten alcohol te ontgaan, schakelde ik op raad van professor

van Walsem tusschen alcohol 90 % en chloroform anilineolie ¹⁾ in en bereikte hiermede goede snijdingsresultaten, ook aan in formaline gefixeerde objecten.

Verder gebruikte ik niet zuivere paraffine, doch een mengsel van paraffine en cera flava in een gewichtsverhouding van 100 op 5. Het voordeel van dit mengsel is, zooals van Walsem ²⁾ aangeeft, dat de paraffine, ook bij langzaam afkoelen, niet kristalliseert. Bovendien kleven de sneden bij het lintsnijden beter aan elkander.

De paraffinesneden werden steeds, opgeplakt op den objectdrager, verder bewerkt. Hiertoe werd de goed gereinigde objectdrager op de volgende wijze geprepareerd: Kippeneiwit wordt met water (2 eiwit op 1 water) goed geklopt en daarna eenige malen door watten gefiltreerd, tot het filtraat bijna volkomen helder is. Met deze vloeistof wordt de objectdrager overgoten en daarna gedroogd. De sneden worden uit water van $\pm 40^{\circ}$ C. er op gebracht en met een zacht doekje aangedrukt, en dan wordt het geheel in de broedstoof gedroogd. Deze zeer eenvoudige, doch weinig gebruikte methode werd aangegeven door Mann. ³⁾ Alleen is de concentratie van het eiwit belangrijk veranderd. Ze voldoet zeer goed, want nooit heeft bij mijne onderzoekingen eene snede bij de verdere behandeling van den objectdrager losgelaten.

¹⁾ Ook is het mogelijk de alcohol op deze wijze geheel weg te laten, zooals b. v. Ciaglinski deed. Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie Bnd. 8, 1891

²⁾ Verhandelingen der Koninklijke Academie van Wetenschappen, 2e sectie. Deel VII, bldz. 132.

³⁾ Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie, Bnd. 11 St. 479,

Lange seriën bracht ik op deze wijze op zeer groote objectdragers. Hierbij gebruikte ik als dekglazen dunne gelatineplaten, welke in de lithographie zeer gebruikelijk zijn en dus gemakkelijk te verkrijgen. Pranter¹⁾ gaf deze het eerst aan Mijn ondervindingen ervan zijn de volgende: Het voornaamste bezwaar dezer bedekking is de gevoeligheid der platen voor temperatuurswisselingen. Kleine stukjes krullen zich, als een warme vinger in de buurt komt, zeer sterk. Voor kleine dekglasjes is dit materiaal daardoor volkomen ongeschikt. Bij groote is dit bezwaar niet zoo groot. Men kan er in te gemoet komen door het praeparaat eenigen tijd onder het mikroskoop te laten liggen, alvorens het te bekijken, want na eenigen tijd, nl $\pm \frac{1}{2}$ uur, worden de platen vanzelf weder vlak. Ook dan nog echter, ontstaan dikwijls in de buurt van den vinger, welke tegen den objectdrager ligt, oneffenheden. Verder zijn aan het gebruik geen nadeelen verbonden. Dat aanraking met water moet vermeden worden, spreekt van zelf, maar zelfs tegen het gebruik van immersieolie bestaat geen bezwaar.

Van de gebruikte kleurmethoden was de voornaamste die met haematoxyline-eosine. Ik gebruikte Boehmer-sche haematoxyline en differentieerde met zoutzuren alcohol, waarna met gefiltreerd duinwater weder werd ontsuurd. Voor kleuring der elastische vezelen gebruikte ik de algemeen bekende methode van Taenzer-Unna met zure orceïne en differentiatie in zoutzuren alcohol, en had hiermede steeds goede resultaten, ook bij in salpeterzuur gefixeerde objecten. Alleen bij objecten,

¹⁾ Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie, Bnd. 18, St. 159.

welke langen tijd in het museum in alcohol 80 % waren bewaard, kreeg ik zeer onbevredigend resultaat.

Voor bindweefsel werden gebruikt van Gieson's kleuring en de door Ribbert ¹⁾ aangegevene. Aan een goed elastische, niet atheromateuze aorta van een jong cadaver ging ik de verhouding der elastische vezelen tot deze kleuringen na en vond, dat bij de eerste, deze zich zeer licht geel kleurden, zooals ook Loewenbach ²⁾ aangeeft, bij de tweede, volkomen ongekleurd bleven. Tevens bleek mij dat de Taenzer-Unna'sche kleuring zich laat combineeren met die van Gieson.

De methode nu van Gieson geeft zeer goede overzichtsbeelden en de praeparaten leenen zich zeer goed voor photographische opnamen, zooals blijkt uit de door mij gegeven mikrophotographiën. Voor meer in bijzonderheden afdalende onderzoekingen stel ik echter de methode van Ribbert oneindig hooger. Aan de doeleinden, door Ribbert als voor deze methode bijzonder geschikt opgegeven, zou ik willen toevoegen het onderzoek naar de aanwezigheid van membranae propriae, welke met de grootste duidelijkheid afsteken tegen de volkomen ongekleurde epitheliale elementen en het onderzoek van anaemisch nekrotische weefsels ³⁾.

Van de kleuringen op epitheelvezels paste ik die van Unna toe op celloïdine sneden, kreeg hierbij echter steeds zeer slechte resultaten, waarschijnlijk omdat mijne

¹⁾ Centralblatt f. algem. Pathol. und Pathol. Anatomie. Bnd 7. St. 427.

²⁾ Dermatohistologische Technik von M. Joseph und G. Loewenbach.

³⁾ Men vergelijke bv. Prof. Rosenstein's feestbundel. Een geval van acute anurie.

sneden te dik waren (in minimo 10μ), misschien ook door de fixatie in formaline. Dit laatste is evenwel niet waarschijnlijk, daar ik bij, in formaline gefixeerde, in paraffine ingesloten, objecten met de methode van Kromayer-Beneke zeer mooie beelden verkreeg, welke soms bijna beantwoordden aan de door Kromayer¹⁾ gegeven afbeeldingen. Meestal liet ik een kernkleuring met aluin-karmijn voorafgaan.

Ook gebruikte ik het door Herxheimer²⁾ aangegeven cresylechtviolett. Ik paste dit toe in geconcentreerde waterige oplossing (3 gr. op 100 cM³ aq. dist.) op paraffinesneden van in formaline gefixeerde objecten. De kleurstof werd op den objectdrager verwarmd tot ze dampte en op die temperatuur gehouden gedurende $\pm$ 10 minuten. Daarna afspoelen in water, differentieeren in alcohol 96 %, alcohol absolutus, xylol, xylol-canadabalsem. De netvormige structuur der epidermiscel kwam hierbij soms zeer duidelijk voor den dag. Een metachromatische kleuring van het keratohyalien, zooals Fick³⁾ opgeeft, kon ik niet constateeren. Echter viel mij bijzonder op de volkomen zwartkleuring van het huidpigment, waardoor zelfs de fijnste korrels zeer scherp zichtbaar zijn. Deze laatste eigenschap maakt het cresylechtviolett tot een zeer geschikte kleurstof voor speciale pigmentstudiën.

Als depigmentatievloeistof gebruikte ik chloorwater.

De sneden bleven daarin zoolang, tot ze makroskopisch geen pigmentteering meer vertoonden. Daarna werden ze

¹⁾ Archiv f. Mikrosk. Anatomie. Bnd 39. St. 150.

²⁾ " " " " Bnd 53. St. 159.

³⁾ Centralblatt f. allg. Path. und Path. Anat. Bnd XIII. St. 987.

in gedestilleerd water uitgewasschen. Deze praeparaten laten zich zeer goed met haematoxyline kleuren, wanneer men slechts de kleurstof langeren tijd, ± 1 uur, laat inwerken. De eosinekleuring levert echter weinig op, zooals ook Couvée ¹⁾ aangeeft.

¹⁾ Couvée. Pigmentatie der epidermis bij melano-sarkoom Acad. proefschrift. Leiden. 1900.

VIERDE HOOFDSTUK.

Beschrijving der onderzochte objecten.

Nº. I. Sterk gepigmenteerde, licht promineerende naevus, groot 2 mm. in diameter. In vivo geëxstirpeerd.

Formaline-fixatie. Insluiting, deels in paraffine, deels in celloidine.

Toegepaste kleurmethoden: Haematoxyline-eosine, van Gieson en Ribbert's kleuring, elastien kleuring van Taenzer-Unna, epitheelvezelkleuring van Kromayer-Beneke. Depigmentatie van enkele sneden met aqua chlorata.

Het mikroskopisch onderzoek had plaats, voor een deel aan seriesneden met een gemiddelde dikte van 10 μ , verder aan een groot aantal losse sneden. Voor epitheelvezelkleuring werden sneden gebezigd van $6\frac{2}{3}$ μ .

Mikroskopische beschrijving.

Corium: Vrij groote, niet samenhangende, groepen naevuscellen liggen bijna overal in het corium verspreid en worden van de epidermis gescheiden door een smalle strook van een, aan kernen tamelijk arm, bindweefsel, waarin geen elastische vezelen konden worden aangetoond. Bijna elke groep naevuscellen wordt omgeven door een dunne laag van circulair verloopende bindweefselfibrillen, waartusschen lange, smalle, donkere kernen worden aangetroffen. In enkele der aldus gevormde cellen nesten liggen zeer groote veelkernige cellen, reuzencellen. Laatstgenoemde onderscheiden zich van de haar om-

gevende, doordat haar protoplasma meer eosinekleuring opneemt, terwijl de kernen zich met haematoxyline sterker kleuren. Van deze grootere — in de diepere lagen komen kleinere groepen voor — celnesten zijn slechts enkele zwak gepigmenteerd. In mijne seriesneden vervolgde ik verscheidene dezer groote nesten en vond soms een overgang van het ééne in het andere of van een nest in een meer strengvormige celophooping; nooit gelukte het mij met zekerheid een afgesloten celbal te vinden. In de diepere lagen van het corium worden — zooals gezegd — de celnesten kleiner. En men ziet hier zelfs verspreide, enkele, cellen. Zij blijven echter steeds door een dunne laag bindweefsel-vezels ieder voor zich omgeven. Tevens liggen die nesten hier zeer dicht bij elkander en het is nu vooral de sterke pigmentatie, waardoor zij zich onderscheiden. Bijna alle deze naevus-celgroepjes bevatten namelijk kleinere en grootere pigmentkorrels, terwijl in het tusschenliggende bindweefsel groote pigmentklompen worden aangetroffen, die uit fijne ronde pigmentkorrels, welke zeer dicht opeengehoopt liggen, schijnen te bestaan. In een bijna volkomen gedepigmenteerd mikroskopisch praeparaat werden na langdurige haematoxylinekleuring in vele dezer pigmentklompen kleine, donker gekleurde, kernen zichtbaar, soms verscheidene in één enkelen klomp. Evenals in de groote, oppervlakkig gelegen naevus-celgroepen, onderscheiden zich ook de cellen der in de diepere lagen gelegene door haar vrij groot, weinig getint cellichaam, haar ovaalronde kern en haar duidelijk kernlichaampje. Op sommige plaatsen maakte het cellichaam den indruk geschrompeld te zijn en dan bleken de verschillende cellen door duidelijke uitsteeksels met

elkaar samen te hangen. Evenmin als in de grootere celnesten, was ook in de kleinere, dieper gelegene, tusschen de afzonderlijke naevuscellen intercellulairstof aan te toonen.

In de bloedvaten vond ik nergens ziekelijke veranderingen, maar op vele plaatsen liggen langwerpige ronde pigmentcellen langs de vaatwanden. Zenuwen trof ik niet aan, maar, zooals uit het bovenstaande blijkt, heb ik ook geene, speciaal daartoe aangegeven methode gebruikt.

Epidermis. In het promineerende gedeelte loopt deze vrij glad over het daaronder liggende corium heen, slechts hier en daar vormt zij enkele verlengsels. De oppervlakkige lagen van de epidermis verhouden zich normaal. In de diepere lagen daarentegen, zijn verschillende afwijkingen waar te nemen. De onderlinge samenhang der basale cellen is hier en daar verbroken door, van deze afwijkende, cellen, welke in kleine holten liggen. In deze ruimten liggen één of meer cellen, wier protoplasma sterk inééngeschrompeld schijnt en die, nu eens door meerdere, dan weder door enkele dunne uitsteeksels met de aangrenzende cellen van het rete Malpighii samenhangen. Deze uitsteeksels ontbreken echter ook dikwijls geheel. Waar deze cellen niet elk voor zich, maar in groepen bijeen liggen, zijn ze regelmatig sterk gepigmenteerd. Dit pigment bestaat uit bruine korrels van verschillende grootte. In de sneden volgens Kromayer-Beneke gekleurd, kon ik nergens epitheelvezels in- of rifvormige intercellulairbruggen tusschen deze cellen aantoonen, maar op ééne plaats vond ik een beeld, dat ik door een schematische teekening zal trachten te verduidelijken. (*Pl. 1, N^o. 1.*)

In de basale epidermislaag ligt een nest van vier cellen. (a—d). Het protoplasma dier cellen is sterk geschrompeld, weinig getingeerd. Het is echter rijk aan pigmentkorrels en de kernen zijn door aluinkarmijn egaal vrij donker gekleurd. Eén dezer cellen (a) verlengt zich in een, eveneens van pigmentkorrels voorzienen, uitlooper, welke over de naastaangrenzende cel (e) heen verloopend in een spits-toeloopenden bundel, in het praeparaat blauwgekleurde, vezels, uitgaande van een epidermiscel (f), schijnt over te gaan. In de volgende snede zag ik een epidermiscel (d), aan de eene zijde door riffen samenhangen met een andere epidermiscel en aan de andere zijde, in een punt (c) uitgetrokken, overgaan in de geschrompelde protoplasma-massa (b) in de beschreven holte. Ook dit beeld heb ik door een schema weergegeven.¹⁾ (*Pl. 1, N^o. 2.*)

Dergelijke in het epidermoidale verband liggende, doch door vorm en tinctorieele eigenschappen van de epidermiscellen sterk afwijkende cellen, zal ik gemakshalve verder naevogene cellen noemen, zonder daarmede voorloopig iets omtrent hun beteekenis te praesumeeren.

Met deze naevogene overeenkomende celgroepen liggen nu hier en daar niet meer in het epidermoidale verband, doch puilen in het corium uit, hoewel, noch door van Gieson's, noch door Ribbert's kleurmethode bindweefselementen tusschen de celgroep en de basale epidermiscellen kunnen worden aangetoond. Bij andere weder, is een dunne bindweefselafscheiding tegen de epidermis aanwezig. Deze groepen gelijken dan echter nog zeer

¹⁾ Het schema werd vervaardigd met behulp van het teeken-apparaat van Zeisz, bij gebruik van Seibert's homogene olie-immersie $\frac{1}{12}$ en oculair Zeisz. 4.

veel op de naevogene, ook wat pigmentatie betreft. Ze onderscheiden er zich echter van hierdoor, dat ze niet meer door ledige ruimten omgeven schijnen te zijn. In de diepere lagen komen dan de boven beschrevene grootere, weinig gepigmenteerde, naevuscelnesten.

Samenvatting.

In dezen naevus hebben we dus gevonden: 1. Naevuscellen, in de oppervlakkigste lagen van het corium en in de diepste in kleine groepen en gepigmenteerd, in de middelste lagen in groote groepen en weinig of niet gepigmenteerd. Bovendien treden in laatstgenoemde groote reuzencellen op.

2. Naevogene cellen, waaronder we dus verstaan cellen, welke sterk van normale epidermiscellen afwijken, maar in het epidermoidale verband liggen.

3. Afzonderlijke pigmentcellen, welke voornamelijk gelocaliseerd zijn in het bindweefsel vlak om de gepigmenteerde naevuscelgroepen en langs kleine bloedvaten.

N^o. II. Weinig promineerende, licht gepigmenteerde naevus met een diameter van $1\frac{1}{2}$ m.M., post mortem geëxstirpeerd bij eene vrouw van 32 jaar.

Behandeling: Fixatie in formaline. Insluiting in paraffine. Toegepaste kleurmethode: Haematoxyline-eosine.

Het mikroskopisch onderzoek van dezen naevus had plaats aan een doorlopende serie van coupes met een gemiddelde dikte van 12 μ .

Mikroskopische beschrijving.

Corium. Het corium in het naevusgebied vertoont in zijn hogere lagen een zeer dichte cellige infiltratie.

Deze infiltratie strekt zich uit van af de ondergrens der epidermis tot een eind weegs in de pars reticularis van het corium. De onderste lagen van het corium hebben in het naevusgebied een volkomen normaal uiterlijk en zetten zich regelmatig in de omgeving voort. Het daarboven gelegen gedeelte van het corium is daarentegen veel dikker dan in daaraan beantwoordende gedeelten der omliggende normale huid. Hierdoor wordt de prominentie van den naevus veroorzaakt. Dit gedeelte nu is, zooals reeds is opgemerkt, sterk cellig geïnfiltreerd.

Schijnt bij zwakke vergrooting deze infiltratie een volkomen gelijkmatige te zijn, bij sterker vergrooting is hier en daar eene groepeerings der cellen in fijne strengetjes en kleine nesten te herkennen. Het duidelijkst is dit in de meest oppervlakkige lagen. Evenwel zijn de strengetjes meest slechts één cel dik, terwijl de nesten voor het meerendeel uit niet meer dan een drietal cellen bestaan. De strengetjes zijn overwegend loodrecht gericht op het epidermisoppervlak en convergeeren dus naar beneden. De cellen hebben onregelmatige ovale tot ronde, kleine kernen, welke zich met haematoxyline vrij wel gelijkmatig kleuren en waarin slechts bij zeer sterke vergrootingen eenige structuur is waar te nemen. Van haar protoplasma is dikwijls niets te zien. Als het waarneembaar is, blijkt het nagenoeg geen kleurstof te hebben opgenomen. Tusschen de cellen bevindt zich overal fijn fibrillair bindweefsel.

De celinfiltratie is opvallend dicht rondom eenige vrij groote vaatlumina, tevens zijn de kernen daar bijzonder donker gekleurd. Deze lumina zijn bekleed met een laag platte endotheliën, waartegen zich het geïnfiltreerde weefsel direct aansluit. Door een dezer lumina in de

seriesneden te vervolgen, bleek het zich voort te zetten in de normale diepere cutislagen en daar te loopen vlak naast een klein bloedvat. Evenwel hield het bedoelde vat steeds zijn dunnen wand en slechts hier en daar vond ik er iets, van een roze gekleurde korrelige massa, in. Ik meen dus deze vaten te mogen houden voor wijde lymphevaten. In een dezer lymphevaten ligt een groep cellen met zeer donkere kernen, welke bijna het geheele lumen opvult, daarbij slechts een smalle circulaire spleet overlatend. Deze celprop is aan de buitenzijde door enkele donkere platte kernen begrensd. Bij het vervolgen van dit zonderlinge beeld in de serie, bleek deze celgroep samen te hangen met - en gelijkmatig over te gaan in het met naevuscellen geïnfilteerde bindweefsel van het corium. Nog eigenaardiger is het beeld, waar ongeveer op de grens tusschen geïnfilteerd en normaal corium een dergelijk uitgroeisels meer in de lengte getroffen is; daar krijgen we dan een lymphevat te zien, midden in kernarm bindweefsel, waarin een soort zeer kernrijke cylinder ligt. In het zeer smalle strookje kernarm bindweefsel, hetgeen zich bevindt tusschen de onderste epidermislaag en het cellig geïnfilteerde gebied, het zoogenaamde „randbindweefsel” van Bauer, liggen een aantal, weinig scherp begrensde, fijnkorrelige pigmenthoopjes, waarvan enkele een kleine ronde kern bevatten. Een aantal sterk gepigmenteerde, onregelmatig ovale, grofkorrelige klompen ligt langs den wand van een klein bloedvat in de buurt van de nader te beschrijven epidermisafwijking.

Epidermis. De grens tusschen epidermis en corium is zeer onregelmatig. De epidermis vertoont sterk vertakte spruiten; enkele zijn zeer langgerekt en schijnen zich in de diepte hier en daar weder te vereenigen. Bij het

vervolgen van eenige dezer beelden in de seriesneden blijkt dit evenwel te berusten op scheef aangesneden, grove coriumpapillen.

In den naevus vond ik één kluwenklier, wier zeer lange uitvoeringsgang verliep midden door het met naevuscellen geïnfilteerde gebied. Haren of smeerklieren trof ik niet aan.

De epidermis is over het algemeen zeer dun. De oppervlakkige lagen zijn normaal. De basale cellen van het rete Malpighii zijn gepigmenteerd; het pigment ligt meest aan de buitenpolen. Op één plaats vond ik een veel sterker afwijking. Het maakt daar den indruk alsof de onderste cellenrij van het rete ten opzichte der daarboven gelegene cellen naar beneden is verplaatst, waarbij evenwel die verplaatste cellen en haar kernen nog in een regelmatige rij zijn blijven liggen. In de ruimte, welke aldus tusschen hooger en lager gelegene cellen is ontstaan, verlopen een groot aantal dunne pigmentvoerende draden, terwijl de hooger gelegene epidermis-cellen hier en daar als in punten naar beneden zijn uitgetrokken. De geheele groep is zeer dicht gepigmenteerd. De kernen zijn donker gekleurd. De beschreven verandering is zeer lokaal. Ze is namelijk slechts in één snede duidelijk aanwezig, terwijl de voorafgaande en de volgende nog slechts resten er van doen zien.

Samenvatting. Het corium in dezen naevus vertoont dus een vrij gelijkmatige infiltratie met protoplasma-arme naevuscellen, voorzien van donkere kernen. Deze liggen bijzonder dicht opeengehoopt om wijde lymphewateren, waarin soms het naevuscellenbevattende weefsel papilachtig ingedrongen is. De epidermis vertoont op ééne plaats een naevogene verandering. In haar buurt liggen

in het corium pigmenthoopen om een klein bloedvat.

Overgangsbeelden tusschen de naevogene celgroep en de naevuscellen ontbreken geheel.

N^o. III. Sterk promineerende, onbehaarde, licht gepigmenteerde, weeke naevus van het aangezicht.

In vivo geëxstirpeerd bij een volwassene.

Behandeling: Fixatie in formaline. Insluiting in celloïdine.

Toegepaste kleurmethoden: Haematoxyline-eosine en Ribbert's methode.

Het mikroskopisch onderzoek had plaats aan seriesneden met een gemiddelde dikte van 15 μ en aan een aantal losse sneden.

Mikroskopische beschrijving.

Corium. In het corium liggen zeer vele naevuscellen in zeer verschillende onderlinge verbanden. Slechts de onderste lagen van het cutisweefsel bestaan, zooals normaal, uit kernarm grof-fibrillair bindweefsel. De rangschikking der naevuscellen is een dusdanige, dat men drie verschillende lagen kan onderscheiden, welke echter niet zeer scherp van elkaar zijn afgegrensd. De eerste laag is een vrij smalle zone onder de epidermis. Hierin liggen de naevuscellen, òf in kleine groepjes, òf afzonderlijk. De cellen hebben hier een duidelijk, vrij groot, zich weinig kleurend protoplasma en ovaalronde, tamelijk bleeke kernen met duidelijke kernlichaampjes.

In de tweede, dieper gelegen laag is de rangschikking een geheel andere. De naevuscellen liggen hier in groote

hoopen bijeen. Het cellichaam is kleiner, doch nog duidelijk waarneembaar, de kernen zijn kleiner en hebben de haematoxyline sterker opgenomen. De derde laag, welke het diepst in het corium ligt, gaat geleidelijk in de tweede over. In plaats van in min of meer ronde hoopen, liggen de naevuscellen hier meer in strengen, welke vrijwel horizontaal verlopen, bijeen. Van grenzen van cellichamen is weinig of niets meer waar te nemen. De kernen hebben zich nog donkerder gekleurd en schijnen vrij wel homogeen te zijn.

De celgroepjes in de eerste laag zijn ieder voor zich door bindweefsel omgeven, hetgeen evenwel niet tusschen de cellen, welke het groepje samenstellen, indringt. De dieper gelegen, grootere groepen zijn omgeven door min of meer circulair verloopende bindweefselvezels, doch ook in de celgroepen zelve bevinden zich tusschen de cellen enkele fijne vezels, welke vooral bij Ribbert's kleuring duidelijk voor den dag komen. In de diepste gedeelten schijnt bijna elke naevuscel afzonderlijk door fijne bindweefselvezels omgeven te zijn. Duidelijk voorhanden blijven echter grovere, verdichte bindweefselbundels, welke groepen en strengen omgeven, terwijl vandaar naar het centrum der groepen en strengen, de vezels in dikte en aantal verminderen.

De bloedvaten in het corium zijn talrijk. Sommige hebben een vrij groot lumen. De endotheelbekleding is normaal, terwijl het perivasculaire weefsel kernarm is en geen naevuscellen bevat.

Pigment bevindt zich in de naevuscellen zoo goed als niet. Wel liggen in de hoogere lagen van het corium-bindweefsel hier en daar enkele geïsoleerde pigmentcellen. Deze zijn meest rond en hebben een epitheloïde

kern. Het pigment, dat zeer fijn is, ligt het dichtst aan de peripherie der cel.

Epidermis. Van de epidermis gaan aan den rand van den naevus groote smeerklieren uit, welke zich aansluiten aan kleine, dunne haren. Deze smeerklieren reiken tot in de diepste lagen van het corium. Enkele dezer hebben in het centrum haar typische structuur verloren. Ze bevatten daar een detritus-achtige massa, welke voor een deel uit sterk door haematoxyline zich kleurende korrels bestaat en meestal is de snede daar tevens min of meer gescheurd. Waarschijnlijk is hier dus een beginnende verkalking aanwezig. In het subcutane weefsel onder het naevusgebied vond ik slechts één enkele kluwenklier, wier uitvoeringsgang ik niet vervolgen kon.

In het promineerende gedeelte worden geen haren of smeerklieren aangetroffen. De epidermis is daar dun en vlak met slechts enkele kleine, naar het corium gerichte verlengsels. De oppervlakkige lagen der epidermis zijn normaal. De basale cellenrij van het rete Malpighii is bijna overal regelmatig aanwezig. De basale cellen zelf zijn meest gepigmenteerd. Hierbij valt op te merken, dat het pigment niet, zooals gewoonlijk, ligt aan de buitenpool der cel. Het vult daarentegen de geheele cel en gaat dikwijls aan de basis der cel over in een aantal zeer fijne, korte, gepigmenteerde tandjes. Dit zijn waarschijnlijk de zoogenaamde hechtvezels. Merkwaardiger wijze zag ik nu in, naar de methode van Ribbert gekleurde, praeparaten het aldus paarsblauw gekleurde coriumweefsel met dergelijke fijne tandjes in de basale epidermiscellen indringen, waardoor ik dus als het ware een positief en een negatief beeld zag van de grens tusschen epidermis en corium. Niet overal

evenwel is de rangschikking der basale cellen de normale. Daar, waar een grootere groep naevuscellen vlak tegen de epidermis aanligt, zijn ze afgeplat en met haar lengteas evenwijdig gericht aan het oppervlak. Toch bevindt zich hier, zooals in een aantal opvolgende sneden kon worden aangetoond, tusschen deze naevuscelgroep en de epidermis nog een dunne laag bindweefsel.

Op ééne plaats bevindt zich een groepje cellen in de basale epidermislaag, dat volkomen gelijk op de daaronder in het corium gelegen naevuscelgroepjes. Het bestaat namelijk uit cellen met een duidelijk, weinig gekleurd protoplasmalichaam en met een ovaalronde kern met duidelijken nucleolus. Daaromheen liggen afgeplatte, maar overigens normale epidermiscellen. Het celgroepje vult de ruimte, waarin het ligt, volkomen op. In een der celgroepjes, welke daar vlak onder in het corium liggen, vond ik een mitose in het asterstadium.

Samenvatting. In dezen naevus vonden we dus protoplasmarijke naevuscellen, meest in kleine groepen dicht onder de epidermis en in deze groepen waren bewijzen van aktieven groei. In de diepere lagen liggen de naevuscellen in grootere groepen en worden de cellen kleiner, de kernen donkerder en dit geldt in nog hoogere mate van de naevuscelnesten en strengen in de diepste lagen. Tevens treedt hier tusschen de cellen, welke de groepen samenstellen, bindweefsel op en wel des te rijkelijker, naarmate de groepen dieper liggen. Opvallend is hierbij, dat in het algemeen in de peripherie der groepen meer bindweefsel wordt aangetroffen dan in het centrum.

De epidermis is gepigmenteerd en bevat één groepje cellen, welke volkomen overeenkomen met de daaronder

in het corium gelegene, terwijl op een andere plaats de basale epidermiscellen als het ware tegen een onderliggende naevuscelgroep zijn afgeplat.

Nº. IV. Sterk promineerende, gepigmenteerde naevus met onregelmatig papillair oppervlak, waarvan lange, dikke haren uitgaan. De diameter bedraagt ruim 1 cM.

In vivo geëxstirpeerd uit de huid van den hals van een 16 jarig meisje.

Behandeling: Formaline fixatie. Insluiting in celloïdine.

Toegepaste kleurmethode: Haematoxyline-eosine, methode van van Gieson, Ribbert en Taenzer-Unna. Ontkleuring van het pigment met aqua chlorata. Epitheelvezelkleuring van Unna, welke evenwel geen bruikbare resultaten opleverde.

Het onderzoek geschiedde aan een aantal afzonderlijke sneden en aan seriesneden met een gemiddelde coupedikte van 20 μ .

Mikroskopische beschrijving.

Corium. Het corium verheft zich aan de peripherie in zeer lange papillen, waarvan sommige aan haar top licht kolfvormig verdikt zijn. In het corium liggen zeer vele naevuscellen. Deze zijn in de papillen gerangschikt in groote groepen, soms in lange, meer of min gekronkelde strengen, welke verlopen in de lengteas van de papil. Soms wordt zelfs de breedte der papil door een naevuscelnest nagenoeg geheel ingenomen en is aan de randen tusschen zulk een celgroep en de epidermis slechts een zeer dunne laag bindweefsel aanwezig.

Ook in de subpapillaire laag van het corium liggen een groot aantal min of meer scherp begrensde naevuscelgroepen, terwijl in de diepste lagen van het corium, zelfs tot in fijne bindweefselschotten in het subcutane vetweefsel, een vrij gelijkmatige infiltratie met naevuscellen bestaat, die deels kleine groepjes en deels dunne strengetjes vormen.

De cellen der in de papillen gelegen nesten vertoonen schrompelingsverschijnselen van hun protoplasma. De kernen zijn vrij groot, onregelmatig tot ovaalrond, licht gekleurd met meest duidelijk kernlichaampje. Ook trof ik enkele meerkernige cellen aan. Bindweefsel of elastische vezels zijn in deze nesten niet aantoonbaar. In de groepen, welke gelegen zijn in het subpapillaire bindweefsel liggen de naevuscellen dicht tegen elkaar; evenwel bezitten zij ook hier nog een duidelijk, weinig gekleurd protoplasma en hebben haar kernen, hoewel iets donkerder gekleurd, nog zeer groote overeenkomst met die der hooger gelegene cellen. Tusschen de aan de peripherie der nesten gelegen cellen bevinden zich hier bindweefselsfibrillen. De fijne strengetjes en kleine nesten in de diepste lagen bestaan, hoewel overal door tamelijk grof bindweefsel omgeven, uit cellen, welke een vrij groot, ongekleurd protoplasmalichaam bezitten en wier kernen lichter getint zijn dan de hooger gelegene; sommige vertoonen zeer duidelijke kernlichaampjes. Onder de cellen van deze strengetjes vond ik er een enkele in indirecte deeling.

Elastisch weefsel is in dezen naevus slechts in zeer geringe hoeveelheid aanwezig.

De pigmentatie van het corium is een zeer eigenaardige. Het pigment wordt bijna uitsluitend in de papillen

en daar hoofdzakelijk in de meest periphere gedeelten aangetroffen. Het ligt in onregelmatige korrels in enkele naevuscelnesten, doch voornamelijk zeer dicht opeengehoopt in geïsoleerde onregelmatig ovale klompen. In een bijna volkomen gedepigmenteerd praeparaat vond ik kernen in enkele dier klompen. Deze kernen zijn, deels klein en vrij donker gekleurd, deels grooter, lichter van kleur en in het bezit van een kernlichaampje. Genoemde klompen liggen meest aan de peripherie van naevuscelgroepen in het bindweefsel of langs kleine bloedvaten in de papillen. Deze bloedvaten hebben gezwollen endotheliën en vele ervan zijn omgeven door een licht lymphocytinfiltraat. Verder zijn er plekken, waar het pigment in fijne draden en losse korreltjes vrij schijnt te liggen in het bindweefsel.

Epidermis. De epidermis is dun. Ze bedekt de papillen regelmatig en, aangezien ze ook tusschen de papillen niet verdikt is, wordt hierdoor dus de uitwendig zichtbare papillaire bouw verklaard. In de diepten tusschen de papillen komen groote haren voor den dag, van welker haarzakken matig ontwikkelde smeerklieren uitgaan. Aan de toppen der papillen trof ik geen haren aan. In het subcutane vetweefsel liggen eenige losgewonden kluwenklieren. De plaats van uitmonding dezer klieren kon ik in mijne praeparaten niet vinden.

De epidermis vertoont nu zeer sterke veranderingen. Het meest uitgedrukt zijn deze in die gedeelten, welke de papillen bedekken. De basale cellen zijn meest gepigmenteerd, maar zeer regelmatig is deze pigmentatie niet. Soms ook ligt er duidelijk pigment in de intercellulaire ruimten. Van de basale cellen zijn er vele blijkbaar gezwollen, waardoor ze haar burens min of meer

platgedrukt hebben. Hier en daar schijnt het verband der basale cellen met de daarboven gelegen verbroken. Deze losgelaten cellen bevatten dan vele grove en fijnere pigmentkorrels. Soms zijn in de hierdoor ontstane ruimte enkele verbindingsdraden zichtbaar, maar dikwijls ook niet. De veranderingen beperken zich echter niet tot de basale epidermislagen. Het komt voor, dat onder het stratum corneum geen onveranderde epidermiscellen aanwezig zijn, doch zich groote holten gevormd hebben, waarin tegen het corium aan, groepen cellen zich bevinden met sterk geschrompeld protoplasmalichaam. Deze cellen zijn dan tevens steeds sterk gepigmenteerd. Op weer andere plekken liggen scherp omschreven groepen van dergelijke cellen tegen de epidermis aan, zonder dat evenwel bindweefsel tusschen epidermis en celgroep aan te toonen is. Op één plaats vond ik een kleine epidermisspruit op dergelijke wijze veranderd en deze in de seriesneden vervolgend, zag ik haar continu overgaan in een naevuscelstreng, welke tot diep in het bindweefsel der papil te vervolgen was.

De, in en tegen de epidermis liggende, boven beschreven celgroepen onderscheiden zich verder daardoor, dat de grenzen der afzonderlijke cellen, zooals begrijpelijk is, niet waarneembaar zijn en haar kernen deels donkerder, deels lichter getint zijn. Wij troffen dus ook hier weder naevogene celgroepen aan. Nu kwam ik deze in vele sneden tegen, aan alle zijden door normale epidermiscellen omgeven, doch steeds vond ik, zulk een celgroep in de seriesneden vervolgend, een samenhang met het corium. Omgekeerd kwamen ook in, in het corium gelegen, naevuscelgroepen onveranderde epidermiscellen voor, maar van deze kon ik, wanneer ik ze in de volgende sneden ver-

volgde, een samenhang met de epidermis constateeren. Ten slotte moet ik nog opmerken, dat ik vele malen, tamelijk geïsoleerd in het corium liggende celnesten in de serie vervolgde, maar dat het mij niet mogelijk was ooit het voorkomen van den werkelijk geïsoleerd celnest vast te stellen.

Samenvatting. Deze vrij groote, papillair gebouwde naevus bevat dus in de papillen groote, losgevoegde naevuscelnesten, meer in de diepte dichter saamgevoegde, terwijl in de diepste lagen van het corium bindweefsel de naevuscellen in kleinere groepjes en strengtjes diffuus verspreid liggen. In tegenstelling met het gewone beeld hebben deze laatste cellen groote protoplasmalichamen en groote, licht gekleurde kernen, terwijl er enkele in mitotische deeling verkeerden.

De epidermis bevat zeer vele naevogene celgroepen, welke sterk gepigmenteerd zijn; soms is van de normale epidermis nog slechts het stratum corneum behouden.

Het pigment in het corium ligt voornamelijk in de periphere naevuscelgroepen en in klompen om deze groepen en om kleine bloedvaten, welke prikkelingsverschijnselen vertoonen in den vorm van endotheelzwellingen en lichte perivasculaire lymphocyten infiltraten.

N^o. V. Volkomen vlakke, licht gepigmenteerde naevus, met een diameter van nog geen mM. Deze naevus werd post mortem geëxstirpeerd van het onderbeen van een kind van 20 maanden.

Behandeling: Fixatie in formaline. Insluiting in paraffine. Toegepaste kleurmethoden: Haematoxyline-eosine, methoden van van Gieson, Ribbert en Taenzer-Unna.

Het mikroskopisch onderzoek geschiedde aan seriesneden met een gemiddelde dikte van $13\frac{1}{3} \mu$. Enkele sneden gingen bij de bewerking verloren.

Mikroskopische beschrijving.

Corium. Midden onder den naevus is het coriumbindweefsel in een dunnere laag aanwezig dan in de omgeving. Het onderzoek op bindweefsel en elastische vezels leerde mij, dat deze in het naevusgebied volkomen dezelfde verhoudingen vertoonden als in de omgeving. Deze elementen waren namelijk in de oppervlakkige lagen fijner, in de diepere lagen grover. In het algemeen is het corium zeer arm aan kernen. De lagen, welke gelegen zijn vlak onder de, later te beschrijven, veranderde epidermis maken hierop geen uitzondering. Naevuscelgroepen of geïsoleerd liggende, als zoodanig herkenbare, naevuscellen zijn in geen enkel der vervaardigde mikroskopische praeparaten in het corium aanwezig. Zelfs kan men niet zeggen, dat het bindweefsel in het naevusgebied ook maar eenigszins kernrijker is dan in andere gedeelten. Het corium zoude dus als volkomen normaal beschouwd kunnen worden, indien niet aan de bloedvaten geringe afwijkingen waren waar te nemen. De endotheliën der kleine bloedvaten, welke verlopen in het subpapillaire bindweefsel, zijn min of meer gezwollen en worden omgeven door een smallen

mantel, die tamelijk rijk is aan kernen. De meeste dezer kernen zijn langwerpig en kleuren zich slechts weinig met haematoxyline, enkele daarentegen zijn kleiner, rond en donker gekleurd. Deze laatste zijn waarschijnlijk kernen van lymphocyten. Met naevuscellen hebben ze niet de minste overeenkomst. Aan deze vaatjes, voor zoover ze liggen in het centrum van den naevus, sluiten zich nu enkele onregelmatige, weinig scherp begrensde pigmenthoopjes aan. Het pigment is tamelijk grof, onregelmatig korrelig. In eenige dier klompjes nam ik een kleine, vrijwel homogene kern waar, in de meeste evenwel was dit niet het geval.

Epidermis. Het stratum corneum loopt over naevus en omringend weefsel vrijwel volkomen vlak heen. De dikte der epidermis is in- en buiten het naevusgebied ongeveer dezelfde. Ook de interpapillaire epidermisspruiten verhouden zich in beide op dezelfde wijze. Ze zijn kort, soms tamelijk breed, en zeer weinig vertakt. Van de epidermis gaan eenige kleine haren en kluwenklieren uit, welke geen afwijkingen vertoonen. De oppervlakkige epidermislagen zijn normaal.

In het naevusgebied zijn echter de basale cellen van het rete Malpighii en, op enkele plaatsen, ook de daarboven gelegene, gepigmenteerd. Het pigment ligt meest aan de buitenpolen der cellen opgehoopt, dus in zoogenaamde „distale Kappen.”

De voornaamste veranderingen zijn aanwezig in het centrum van den naevus. Hier bevinden zich enkele epitheelspruiten, welke aan hun uiteinde sterker gepigmenteerd en licht knotsvormig verdikt zijn. De, in deze distale gedeelten gelegene, celgroepen onderscheiden zich van de aangrenzende normale epidermiscellen, doordat

haar protoplasma met eosine zich zeer weinig kleurt en haar kernen iets donkerder zijn. Celgrenzen zijn er niet in waar te nemen, dus ook geen rifvormige intercellulairbruggen. Het pigment ligt tusschen de kernen onregelmatig verdeeld en bestaat uit korrels van verschillende grootte. Genoemde celgroepen hebben zich van de bovenliggende epidermiscellen iets teruggetrokken, doch enkele gepigmenteerde verbindingsdraden zijn nog aanwezig. Ook tusschen het omgevende coriumbindweefsel en de celgroep bestaat soms een smalle spleet. In het omgevend corium ligt ook eenig pigment, een enkele maal in het verlengde van een langwerpige, donkere kern, welke naar haar uiterlijk wel niet anders zijn kon dan de kern van een bindweefselcel.

De zoo even beschreven celgroepen zijn zeer klein, meestal slechts in twee of drie opvolgende sneden aanwezig. Een ervan was in de eerste snede aan alle zijden door normale epidermiscellen omgeven, doch in de volgende bleek zij aan het corium te grenzen.

In het corium, gelegen onder de epidermis, waarin deze veranderingen worden aangetroffen, bevinden zich nu juist de bovengenoemde pigmenthoopjes.

Samenvatting. In dezen kleinen naevus, afkomstig van een jong kind, zijn de basale gedeelten van de epidermis gepigmenteerd. *In het centrum van den naevus bevinden zich, meest aan het distale uiteinde van epidermisspruiten, enkele celgroepen, welke beantwoorden aan die, welke ik den naam naevogeen gegeven heb, terwijl het corium van naevuscellen volkomen vrij is.* De mogelijkheid blijft hier natuurlijk bestaan, dat deze zich juist bevonden in de enkele sneden, welke verloren gingen. Ik mag dit echter wel zeer onwaarschijnlijk noemen. Het corium, overigens

normaal, vertoont lichte prikkelingsverschijnselen, in den vorm van perivasculaire kernvermeerdering, en bevat enkele pigmenthoopjes, welke liggen onder het gebied, waarin zich de epidermisveranderingen bevinden.

Nº. VI. Het te beschrijven object is afkomstig van een patiënte van de chirurgische afdeeling van Professor Korteweg, wien ik hier voor de mij verschaft inlichtingen mijn dank betuig.

De *anamnese*, voor zoover deze op den door mij onderzochten tumor betrekking heeft, luidt aldus: Patiënte, een vrouw van 39 jaar, geeft aan, dat zij van af haar vroegste jeugd een moeder-vlek heeft gehad aan de rechterbil. Volgens hare omgeving was deze reeds bij de geboorte aanwezig en had toen ongeveer de grootte van een stuiver. Langzamerhand nam deze vlek in omvang toe, doch bleef steeds vlak. Ongeveer anderhalf jaar geleden, begon deze zich echter boven het niveau der omringende huid te verheffen, en in den laatsten tijd was deze zwelling sterk toegenomen. De huid, welke het gezwel bedekte begon vochtig aan te voelen. De medicus, welke patiënte behandelde, maakte een incisie aan de basis van den tumor, doch etter of iets van dien aard kwam daarbij niet voor den dag. Hij gaf haar toen den raad naar de chirurgische afdeeling te Leiden te gaan. Van het voorkomen van meerdere dergelijke gevallen in hare familie is aan patiënte niets bekend.

In het kort wil ik ook den *status praesens* bij de opname weergeven: Patiënte is een flink gebouwde vrouw met goed ontwikkelden panniculus adiposus. Er bestaat een licht emphyseem der longen en een geringe hypertrophie van het rechterhart. In de liesplooien zijn een aantal, iets gezwollen lymfeklieren voelbaar. Rechts is één daarvan ongeveer knikkergroot, vrij hard, doch bewegelijk en niet pijnlijk bij druk. De huid

vertoont de volgende afwijkingen: Aan de rechter zijde van den thorax bevindt zich in de middelste axillairlijn op de negende rib een naevus pigmentosus, welke ongeveer de grootte heeft van een kwartje, een weinig boven het omgevende huidniveau promineert, bij betasting vrij hard is en wiens oppervlak doorploegd is met kleine kloven. Verder komen een zeer groot aantal kleine, vlakke naevi pigmentosi voor in een breeden, weinig scherp begrensden gordel, welke zich uitstrekt over de onderste gedeelten van den thorax en het epigastrium, echter noch links, noch rechts aan de achterzijde de mediaanlijn bereikt.

Het bovengenoemde gezwel heeft ongeveer de grootte van een vuist en bevindt zich in de rechter glutaeealplooï op de hoogte van het tuber ischii dextrum, en strekt zich uit tot op 5 cM. van den anus. Aan de basis is de tumor iets ingesnoerd en heeft dus een zoogenaamd molluscumachtigen bouw. Aan de bovenzijde is aan de basis een kleine wond aanwezig, welke weinig neiging tot genezing vertoont. Bij aanspanning der musculi glutaeei blijft de tumor bewegelijk en verschuifbaar.

Nadat de wond aan de bovenzijde eenige dagen met jodoformpoeder was behandeld, werd de tumor onder locale anaesthesie geëxstirpeerd. Daartoe werd hij in de omgevende normale huid omsneden en met het onderhuidsche vetweefsel weggenomen.

Makroskopische beschrijving.

De tumor zit geïnsereerd op een ronde basis, welke een middellijn heeft van ± 1 dM. Dicht boven de insertie is de diameter iets grooter, waardoor dus een paddestoelachtige bouw ontstaat. In het midden verheft het gezwel zich ± 6 cM. boven het niveau der omgevende huid. De tumor is bij betasting week elastisch. Het oppervlak is zeer onregelmatig. Op sommige plaatsen is het bijna volkomen glad, op andere grof gerimpeld, op weder andere is het bedekt met een groot aantal, kleine, polypeuze aanhangsels. Terwijl overigens

haren vrijwel ontbreken, komen juist in laatstgenoemde gedeelten fijne haren voor den dag. Tusschen de rimpels ziet men kleine openingen, welke een doorsnede hebben tot 1 mM. toe. Het meest komen deze voor midden op den tumor. Uit sommige dezer openingen laten zich witte, vettige proppen uitdrukken, uit andere komt een grijsachtige, troebele vloeistof voor den dag. Het geheele oppervlak is gepigmenteerd; maar deze pigmentatie is op verschillende plaatsen zeer verschillend in intensiteit. Vooral in de vlakke gedeelten is ze zeer gering. De kleur is daar dan soms bijna wit. Epidermis-defecten schijnen niet te bestaan. Aan de basis gaat het oppervlak van den tumor over in dat der omgevende, normale huid. De grens is vrij scherp.

Een snede, genomen loodrecht op het huidoppervlak door het midden van het gezwel geeft het volgende, zeer eigenaardige beeld: Het onderhuidsche vetweefsel vertoont onder den tumor dezelfde verhoudingen als onder de normale huid. Van hieruit gaan witte strengen over in den tumor, welke bestaat uit een weinig bloedrijk, gelijkmatig, tamelijk week weefsel. In het midden bevindt zich een veel weeker gedeelte. Dit heeft ongeveer den vorm van een biconvexe lens, wier as loodrecht staat op het huidniveau, en is scherp begrensd tegen de omgeving. Het promineert tevens sterk op de sneevlakke. In deze weeke massa bevinden zich eenige holten, waarvan enkele door een bruin getint laagje omgeven zijn en waarin zich een breiige, bijna vloeibare inhoud bevindt. Eenige dezer holten laten zich, van uit de boven beschreven openingen in het oppervlak van den tumor, sondeeren, waarbij de sonde soms wel 3 cM. naar binnen dringt. De epidermis schijnt zeer

dun te zijn en wordt bijna overal begrensd door een smal, bruin gepigmenteerd lijntje.

Behandeling.

Van dezen tumor werden stukken genomen van verschillende gedeelten en gefixeerd in alcohol in stijgende concentratie, in alcohol absolutus, in formaline en in salpeterzuur $3\frac{1}{2}$ %. Enkele, in formaline gefixeerde, stukjes werden nabehandeld met 1 % osmiumzuuroplossing.

Insluiting, deels in celloïdine, deels in paraffine.

Toegepaste kleurmethoden: Haematoxyline-eosine, methoden van Ribbert, v. Gieson, Taenzer-Unna, epitheelvezelkleuring van Kromayer-Beneke en kleuring met cresylviolet.

Het mikroskopisch onderzoek had voornamelijk plaats aan, van groote stukken vervaardigde, seriesneden met een gemiddelde coupedikte van $18\ \mu$. Voor speciaal histologische onderzoekingen nam ik kleine serieën met een gemiddelde snededikte van $3\frac{1}{3}\ \mu$.

Verder onderzocht ik een zeer groot aantal losse sneden.

Mikroskopische beschrijving.

Corium. Het subcutane vetweefsel heeft een normaal uiterlijk. In de retinacula cutis echter, zijn enkele bloedvaten omgeven door een mantel van lymphocyten. De vaatendotheliën zijn niet gezwollen. Verder vond ik hier enkele grootere en kleinere zenuwen, wier perineurium geen spoor van celwoekering vertoonde, en een paar geïsoleerde kleine weefselpartijen, welke ik om hun uiterlijk voor bindweefsel met erin liggende naevuscellen houd. Daar ik dergelijke gedeelten in mijn seriesneden niet tegenkwam, zoo kon ik een, misschien bestaanden, samenhang met hooger gelegen gedeelten niet vaststellen.

Zweetklierkluwens trof ik in het subcutane vetweefsel onder den tumor niet aan. Deze komen eerst weder aan de randgedeelten bij den overgang in de normale huid te voorschijn.

De diepste lagen van het cutis-gedeelte van den tumor bestaan uit een tamelijk fijn-fibrillair, matig kernrijk bindweefsel. De bloedvaten in dit gebied vallen bijzonder in het oog en wel daardoor, dat ze alle omgeven zijn door een mantel van een los reticulair weefsel, hetgeen zich met eosine niet kleurt, en waarin op sommige plaatsen vele, op andere plaatsen slechts enkele cellen liggen. Deze cellen meen ik voor een deel voor lymphocyten, voor het grootste gedeelte echter voor plasmacellen te moeten houden. Tevens trof ik in deze lagen, en wel in praeparaten van het randgedeelte van den tumor genomen, zweetklierkluwens aan, welke evenzoo door een los reticulair weefsel, waarin zich plasmacellen bevinden, omgeven zijn. Meer naar boven toe wordt het vastere bindweefsel steeds minder in hoeveelheid en eindelijk in het centrale, boven beschreven, lensvormige gedeelte ziet men nog slechts weinige dunne fibrillen, waartusschen plasmacellen, lymphocyten en polynucleaire leucocyten liggen opgehoopt. Door dit losse weefsel loopen de bloedvaten vrij wel onveranderd heen. Enkele vertoonen zwelling van het endotheel, maar vele ook niet. Op sommige plaatsen evenwel, hebben de polynucleaire leucocyten zoozeer de overhand, dat ze bijna het geheele weefsel schijnen uit te maken. Maar ook daar nog treft men goed bewaarde bloedvaatjes aan. Deze hier, vertoonen regelmatig een zwelling van het endotheel. In hun wand liggen hier en daar leucocyten. In dit centrale gedeelte is dus een sterke acute ontsteking te

constateeren. De boven reeds vermelde, hier aanwezige holten blijken met epidermis bekleed te zijn. Op deze kom ik later nader terug.

Meer naar boven toe bestaat het cutisweefsel weder uit tamelijk fijn-fibrillair bindweefsel. Tusschen de fibrillen schijnen kleine ledige ruimten te bestaan. De bloedvaten vertoonen dezelfde verhoudingen als in de diepste cutislagen. Ze zijn dus omgeven door een reticulair, lymphocyten- en plasmacellenhoudend, weefsel. Onder deze laatste zag ik er enkele met meerdere kernen. En, ook in deze gedeelten, vond ik enkele zweetklierkluwens. Verder trof ik hier een celligen haard aan, welke aan de peripherie gevormd werd door dicht opeengedrongen lymphocyten en in het centrum veel minder kernrijk was, terwijl de kernen grooter en minder donker gekleurd zijn. In dit centrale gedeelte komen enkele mitosen voor. Ook liggen er kleine vaatjes in. Het geheel is, zooals bij het vervolgen in seriesneden bleek, ongeveer bolvormig en aan alle zijden is het schorsgedeelte zeer rijk aan lymphocyten. Naar de diepte toe, gaat dit over in een lymphocyten-infiltraat, hetgeen een aantal kleine vaatjes omgeeft. Zooals uit de beschrijving volgt, ligt dus hier in het cutisweefsel een lymphefollikel met typisch Flemmingsch kiemcentrum.

Verder worden hier vaten met groote lumina aangetroffen, welke, slechts met een laag endotheel bekleed, in het bindweefsel liggen en soms een homogenen, met eosine rose gekleurden inhoud bevatten. Tot vlak onder de epidermis treft men ze aan, doch de vaatlumina zijn hier kleiner. Hoogstwaarschijnlijk zijn dit wijde lymphesvaten.

Ongeveer één cM. onder de epidermis beginnen nu in

het corium naevuscellen op te treden. Deze zijn op tamelijk typische wijze gerangschikt. Voor de duidelijkheid wil ik hier het beeld beschrijven, zooals ik mij dit uit vele sneden, genomen van verschillende plaatsen, heb geconstrueerd. Natuurlijk zal ik hierbij iets schematisch moeten zijn. Tevens is het gemakkelijker, in afwijking van den gang, welken ik tot nu toe in mijn beschrijving gevolgd heb, te beginnen bij de hoogst gelegen gedeelten.

Het corium vlak onder de epidermis is betrekkelijk arm aan naevuscelelementen. Ze doen zich hier voor als complexen van kleinere en grootere groepjes, waarvan de bovenste dikwijls onregelmatig korrelig gepigmenteerd zijn. Hierop volgen, naar de diepte toe, onmiddellijk bredere en smallere strengen, welke, dicht opeengepakt, breede bundels vormen, welke loodrecht gericht zijn op het oppervlak van den tumor en dus naar beneden toe iets convergeeren. Deze bundels worden nu naar de diepte toe breeder, waarbij de celstrengetjes steeds smaller worden en zich soms duidelijk in fijnere strengetjes splitsen. Dikwijls schijnt dan de geheele bundel te bestaan uit evenwijdig loopende celstrengetjes, waarbij die strengetjes dan slechts één cel dik zijn. In de diepste lagen, waar nog naevuscellen aanwezig zijn, wordt het beeld meer diffuus, al zijn ook dikwijls dunne strengetjes nog duidelijk aanwezig. De cellen, welke de hoogst gelegen groepen samenstellen, hebben een weinig gekleurd protoplasma en vrij donkere kernen. Meer naar beneden toe worden de cellichamen iets grooter en evenzoo de kernen, welke dikwijls ook lichter van kleur zijn. In de fijnste strengetjes vond ik nu verscheidene malen meerkernige cellen

en éénmaal een mitose. In enkele gedeelten zijn juist in de fijne strengetjes de cellen klein, de kernen donkerder.

Ook in de randgedeelten van den tumor is de beschreven rangschikking te herkennen, maar lang niet zoo duidelijk als in het midden.

Soms liggen de naevuscelbundels zoo dicht tegen elkaar aan, dat het schijnt, alsof zij een breede celzuil vormen zonder eenig bindweefsel-element er tusschen. Bij zeer intensieve kleuring met v. Giesons mengsel, maar het duidelijkst bij kleuring volgens Ribbert's methode, blijken dan nog fijne bindweefsel-schotten, welke de bundels scheiden, aanwezig te zijn. Tevens blijken door deze en andere methoden, welke ook werden toegepast op sneden van $3\frac{1}{3}$ μ dikte, in de periphere nesten bindweefselvezels en elastische elementen absoluut te ontbreken en dit geldt ook van de periphere strengen; meer naar de diepte toe treden echter tusschen de naevuscellen zeer fijne vezels op, soms elke cel omspinnend, maar dikwijls ook een fijn strengetje weder vrijlatend. Elastische vezelen waren daar ook wel aanwezig, maar spelen veel geringer rol dan de collagene.

Pigmentatie komt, zooals ik reeds opmerkte, slechts in de meest distale groepen voor, de andere gedeelten van het naevuscelweefsel zijn geheel vrij van pigment.

De hoogste laag van het corium is dus betrekkelijk arm aan naevuscellen. Ze is echter, in tegenstelling met het overige gedeelte van den tumor, zeer rijk aan fijne elastische vezelen. Ook liggen er vele pigmentcellen in en wel cellen van allerlei vormen, soms kleine ronde, een andermaal smalle, spoelvormig langgestrekte en ook grove, zeer dicht gepigmenteerde klompen; deze laatste

worden meest in de naaste omgeving der bloedvaten aangetroffen, welke in deze gedeelten nog slechts hier en daar endotheelzwellings vertoonen en niet meer omgeven zijn door de boven beschreven mantels. Vertakte chromatophoren vond ik hier niet. Bij het vervolgen der periphære gepigmenteerde naevuscelgroepen in mijne seriesneden, blijkt dat enkele geheel omschreven in het corium liggen. Daar echter de omgeving nooit geheel vrij is van naevuscellen, zoo blijft altijd de mogelijkheid bestaan, dat de schijnbaar geïsoleerd liggende celbal door een dun naevuscelstrengetje met andere verbonden is. Waarschijnlijk is dit echter niet, daar dan toch een enkele maal wel een dergelijk dun verbindingsstrengetje in het vlak van een praeparaat zichtbaar zoude zijn geweest, hoewel ook dit weder niet te verwachten zou zijn, wanneer de verbindende strengetjes in alle vlakken sterk gekronkeld zijn.

Mijn teekening (*Pl. II N^o. 3*) vertoont een naevuscelnest in het corium in de snede, waarin het 't dichtst bij de epidermis lag. Uit het onderzoek der voorafgaande en volgende sneden volgt met zekerheid, dat dit gepigmenteerde nest nergens met de epidermis in verband staat; daar het naar beneden toe zich aansluit aan een aantal andere naevuscelgroepen is het niet met zekerheid uit te maken of het een geïsoleerde celbal is.

Epidermis. Deze is in haar grove verhoudingen verschillend, beantwoordend aan de makroskopisch verschillende gedeelten, welke boven beschreven zijn. Mikroskopisch zijn deze verschillen minder duidelijk. In het algemeen is de epidermis dun en vertoonen de hoogere lagen geen abnormaliteiten, terwijl de basale cellen meest gepigmenteerd zijn, soms ook de hooger gelegene, waarbij

meestal het pigment ligt aan de buitenpool der cellen. Hier en daar gaan van de huid groote smeerklieren uit, zonder dat ik daarbij haren vond. Deze zag ik alleen in de randgedeelten van het gezwel. In sneden, welke genomen waren door de bovengenoemde openingen en door de holten in de diepte, bleek, dat de epidermis, zich hier aan beide zijden naar binnen buigend, een kanaal vormt, dat overgaat in de holten, welke eveneens met epidermis bekleed zijn. De epidermisbekleding dezer holte is dik en de cellen zijn betrekkelijk groot ¹⁾

Deze krypten, wier inhoud bestaat uit een vrijwel structuurlooze, door eosine roze zich kleurende, massa en vele polynucleaire leucocyten, zijn omgeven door het, bij het corium beschreven, ontstekingsweefsel. Langs de uitvoeringsgangen der holten zet zich dit een eindweegs naar boven voort. De epidermisbekleding der holten vertoont verder op enkele plaatsen eigenaardige afwijkingen. Een aantal pigmentcellen met lange uitloopers, epitheloïde kernen en scherpbegrensd cellichaam, waarin het zeer fijne pigment het dichtst ligt opeengehoopt aan de peripherie, zijn geheel of gedeeltelijk in de basale epidermislagen ingedrongen. Sommige uitloopers liggen duidelijk in de intercellulaire ruimten tusschen de epider-

¹⁾ Daardoor leenden zich deze gedeelten bijzonder goed tot het bestudeeren van de structuur der epidermiscel, te meer, daar ik ook van deze gedeelten seriesneden van $3\frac{1}{3} \mu$ tot mijn beschikking had. Speciaal paste ik hierop toe epitheelvezelkleuring van Kromayer-Beneke en kleuring met cresylechtviolett. Verrassend is het verschil in structuur van het protoplasma bij deze kleuringen. Bij de eerste zijn de riffen zeer duidelijk, het cellichaam min of meer fijn vezelachtig, bij de tweede zijn de intercellulairbruggen slechts even zichtbaar, het protoplasma is onregelmatig grofmazig.

miscellen. Waar een groep dezer cellen bijeenligt, is eigenlijk van de basale epidermislaag niets te zien. De epidermiscellen in de buurt zijn niet gepigmenteerd.

Van het meeste belang is echter het voorkomen van naevogene cellen en celgroepen op vele plaatsen in de epidermis. In de basale rij liggen hier en daar groote cellen, meest met vrij donkere kern en zeer weinig gekleurd protoplasma. Deze cellen zijn meest niet of slechts zeer weinig gepigmenteerd. Aan haar peripherie zijn ze soms zeer fijn getand, welke tanden de grootste overeenkomst hebben met intercellulairbruggen. Zeer dikwijls zijn de toppen der epidermisspruiten gezwollen. Meest ligt in zulk een gezwollen gedeelte een naevogene celgroep. Gewoonlijk zijn deze groepen sterk, onregelmatig korrelig, gepigmenteerd; de kernen zijn voor het meeren-deel tamelijk klein en vrij donker gekleurd. Ook hebben deze groepen zich van de aangrenzende onveranderde epidermiscellen, welke dikwijls compressieverschijnselen vertoonen, iets teruggetrokken, waarbij dan dikwijls gepigmenteerde verbindingsdraden den samenhang tusschen beide helpen bewaren. Een ander maal zijn de cellen in het verbreedde gedeelte sterk onregelmatig korrelig gepigmenteerd, terwijl als het ware elke cel iets geschrompeld schijnt, waardoor zeer wijde intercellulaire ruimten ontstaan, waardoor heen echter soms nog duidelijk rifvormige verbindingsbruggen verlopen.

Terwijl nu de boven beschreven veranderingen met pigmentatie gepaard gaan, de kernen meest tamelijk donker van kleur zijn en duidelijke retractieverschijnselen voorkomen, zoo zijn deze daarentegen hier en daar geheel anders in de epidermisbekleding der uitvoeringsgangen der krypten.

Hier treden in de basale laag, doch uitpuilend naar het corium, celgroepen op, welke niet gepigmenteerd zijn, wier cellen een weinig getint protoplasma hebben en vrij groote, lichte kernen, meest met duidelijken nucleolus, bezitten. In één dezer groepen vond ik een mitose. Een soortgelijke groep was licht gepigmenteerd door zeer fijne pigmentkorrels en midden daarin lag een cel, welke, wat pigmentverdeeling en kern betreft, volkomen overeenkwam met de boven beschreven chromatophoren. Mijn teekening (*Pl. II, N^o. 1*) verduidelijkt een epidermisspruit, in wier top een naevogene celgroep ligt. Door de geringe tinctie van het protoplasma en door de sterke grofkorrelige pigmentatie steekt deze groep sterk af tegen de onveranderde epidermiscellen, waarvan ze zich iets heeft teruggetrokken, doch waarmede ze nog door gepigmenteerde draadjes samenhangt. Deze celgroep is, zooals uit het onderzoek aan de voorafgaande en volgende sneden blijkt, samen met een epidermisiinzinging omgeven door coriumbindweefsel, waarin zich aan ééne zijde geïsoleerde naevuscellen bevinden. Meer naar het oppervlak toe ziet men in de basale celrij nog gezwollen, weinig gepigmenteerde, cellen liggen

De teekening (*Pl. II, N^o. 2*) stelt een gekronkelde epidermisspruit voor met een, daartegen aanliggende, omschreven naevuscelgroep, welke in de snede, waarnaar de teekening is vervaardigd, het nauwst met de epidermis in contact was. Ook hier is in volgende sneden de omgeving niet volkomen vrij van geïsoleerde naevuscellen. De gelijkenis met de naevogene celgroep op *Pl. II N^o. 1* is, zooals men ziet, volkomen.

Teekening N^o. 3 op plaat II heb ik reeds boven verklaard.

Als tusschenstadium tusschen de beelden van teekening N°. 1 en N°. 2 (Pl. II) vond ik een dergelijke celgroep, welke sterk uitpuilde naar het corium en slechts in ééne snede over een klein deel van haar oppervlak door eenige gepigmenteerde draden met epidermiscellen scheen samen te hangen. Deze snede was echter minder geschikt om afgebeeld te worden.

Wat betreft het onderzoek op epitheelvezeling in naevogene cellen, zoo wil ik hier nog mededeelen, dat, hoewel ik een groot aantal sneden daarop onderzocht en vele daarvan zeer goed geslaagd waren, resten daarvan in cellen, die met zekerheid als naevogene te beschouwen waren, nooit door mij zijn waargenomen. Wel zag ik hier en daar een epidermiscel met een aantal vezels als het ware vrij eindigen in de retractieholte om een aantal naevogene cellen.

De overgang der huid van den naevus in de normale huidbekleeding is een niet zeer plotselinge.

Ten slotte zij nog vermeld, dat ik ook sneden vervaardigde evenwijdig aan het oppervlak van den naevus en dergelijke van de omringende normale huid. Ik deed dit om mij te vergewissen van het aantal zweetklieren, wier uitvoeringsgangen op deze wijze duidelijk zichtbaar zijn. Een telling leerde mij, dat deze in den naevus op 1 cM². ten getale van 12 aanwezig waren, in de omgevende normale huid ten getale van 50.

Samenvatting. Uit het onderzoek volgt dus, dat we den tumor mogen beschouwen als een reusachtigen weeken naevus. Het cutisweefsel bestaat voornamelijk uit een losmazig, oedemateus bindweefsel, de hoogste gedeelten bevatten veel elastische vezelen. De bloedvaten zijn meest omgeven door een reticulair weefsel, waarin lymphocyten

en plasmacellen liggen. De lymphevaten zijn wijd en ook echte adenoïde formatiën komen voor, in den vorm van een lymphefollikel met kiemcentrum. In het midden van den tumor verkeert het weefsel in acute ontsteking, namelijk in de omgeving van groote, met de vrije epidermis samenhangende en met epidermis bekleedde holten. De naevuscellen zijn in het algemeen zoo gerangschikt, dat zij in de hoogere lagen nesten vormen, waarvan de, het meest aan de peripherie gelegene, gepigmenteerd zijn, terwijl ze naar beneden toe in steeds dunner wordende strengen liggen, waarin verschijnselen van groei aanwezig zijn.

Naevogene cellen en celgroepen zijn in de epidermis in groot getal aanwezig. Meest zijn de groepen sterk gepigmenteerd, vertoonen schrompelingsverschijnselen en hebben vrij donkere, homogene kernen. Echter komen er ook voor, waarvan de cellen een vrij groot protoplasma en groote kernen hebben en welke weinig geschrompeld zijn. In een dezer laatste vond ik ééne, bovenvermelde, mitose. Verder komen in de basale rij der epidermis groote cellen voor, welke meest niet gepigmenteerd zijn, en waarvan sommige onduidelijke riffen bezitten.

Tusschen groepen van naevogene en echte naevuscellen bestaan overgangen, welke nog even met de epidermis samen hangen.

Uit het serieonderzoek volgt, dat zeer waarschijnlijk afgesloten naevuscelballen vrij in het corium liggen.

Pigmentcellen komen in het periphere deel van het corium, dat tamelijk rijk is aan elastische vezelen, in allerlei vormen voor.

In de buurt van diep in het corium doordringende epidermiskrypten, vond ik groote, vertakte chromato-

phoren, welke voor een deel in de basale gedeelten der epidermis ingedrongen waren.

N^o. VII. Het te beschrijven object wordt sinds eenige jaren bewaard in het museum van het Boerhaave-laboratorium in alcohol 80 %. De oorspronkelijke fixatievloeistof is mij niet bekend. Het is afkomstig van de huid van de regio epigastrica. Verdere klinische inlichtingen heb ik, helaas, niet kunnen verkrijgen.

Makroskopische beschrijving.

Het praeparaat bestaat uit een stukje huid met onderhuids vetweefsel. Het vrije epidermis-oppervlak vertoont een bruine pigmentvlek, welke licht promineert boven het niveau der omgevende huid. Behalve de pigmentatie, heeft de epidermis een normaal uiterlijk. De genoemde pigmentvlek is vrijwel rond en heeft een diameter van 2 cM. Aan den rand dezer vlek verheft zich een tumor, welke met de onderlaag verbonden is door een korten steel, welke een doorsnede heeft van ongeveer $\frac{1}{2}$ cM. De grootste diameter van den tumor bedraagt ongeveer 3 cM. en deze heeft dus een molluscumachtigen bouw. Zijn oppervlak is glad en lichtgeelbruin van kleur. De epidermisbekleding schijnt over den geheelen tumor te ontbreken, echter is het niet mogelijk uit te maken, waar de overgang in weder met epidermis bekleed weefsel optreedt. Een scherp omschreven rand is niet aanwezig.

Op een doorsnede, genomen door het midden van den tumor, den steel en de pigmentvlek ziet men het vol-

gende: In de pigmentvlek is de oppervlakkige huidlaag over een breedte van ongeveer 1 mM. donker gepigmenteerd. Daaronder schijnt normaal cutis-bindweefsel aanwezig te zijn. De gepigmenteerde laag buigt om in den steel van den tumor, waarbij de pigmentatie steeds minder wordt om in den tumor zelven geheel te ontbreken. Het tumorweefsel is bijna volkomen gelijkmatig, licht geelbruin van kleur, en, zooals gezegd, nergens gepigmenteerd. Het bindweefsel der diepere cutislagen stijgt in convergeerende bundels in den tumorsteel op om waaivormig uitstralend in het tumorweefsel te verdwijnen.

Voor het mikroskopisch onderzoek werden groote schijven genomen, welke in ééne snede tumor, steel en pigmentvlek bevatten en verder afzonderlijke stukjes van de pigmentvlek. De insluiting geschiedde in celloidine en in paraffine; die in paraffine, hoewel met groote zorg behandeld, bleken echter totaal onsnijdbaar. Van het vervaardigen van seriesneden werd daarom afgezien en ik bestudeerde dezen tumor slechts aan een aantal celloïdinesneden, welke een dikte hadden van 15—25 μ .

Toegepaste kleurmethoden: Haematoxyline-eosine, methoden van van Gieson, Ribbert en Taenzer-Unna.

Mikroskopische beschrijving.

Door het uiterst saamgestelde mikroskopisch beeld, hetgeen de sneden vertoonden, is het mij niet mogelijk hier systematisch eerst corium en dan epidermis te beschrijven, evenwel, zal ik toch trachten in mijn beschrijving zoo min mogelijk van den meest door mij gevolgden gang af te wijken.

In het gedeelte, dat beantwoordt aan de pigmentvlek, bestaan de diepere lagen van het stratum reticulare van het corium bijna overal uit kernarm, grof-fibrillair bindweefsel. In de hogere lagen daarentegen zijn zeer belangrijke afwijkingen van het normale te constateeren. Deze afwijkingen zijn echter op verschillende plaatsen van zeer verschillenden aard. Aan de peripherie van den naevus, aan de van den tumor afgekeerde zijde, bevinden zich om de bloedvaten weinig beteekenende lymphocytinfiltraten, terwijl verder het corium een normaal uiterlijk heeft. Meer naar het midden toe vormt zich onder het stratum papillare van het corium een dicht met rondcellen geïnfilteerde laag, welke, nog een weinig meer naar het midden toe, reikt tot in de hoogste coriumlagen. In dit gedeelte worden te midden van het ontstekingsweefsel enkele naevuscelgroepen zichtbaar, welke, in aantal toenemend, in het midden van den naevus bijna de geheele bovenste laag van het corium innemen. Hier zijn dan nog slechts enkele, als het ware uiteengedrongen, grove bindweefselschotten over, waarin bloedvaten verlopen, welke door lymphocytinfiltraten omgeven zijn. Naar de zijde van den tumor toe vermindert het aantal naevuscelnesten in de hogere gedeelten van het corium zeer sterk, in de diepere lagen daarentegen zijn ze dicht opeengehoopt aanwezig. Deze naevuscellenlaag bereikt in den tumorsteel weder de epidermis en gaat vrijwel continu over in het weefsel, waaruit de tumor zelve is opgebouwd.

De naevuscelnesten in de boven besproken gedeelten zijn in het algemeen slechts klein, enkele maken daarop een uitzondering. De cellen hebben duidelijke protoplasmalichamen, welke weinig kleurstof hebben opgeno-

men en vrij groote, tamelijk donkere kernen, waarin meestal een chromatinestructuur en bijna steeds een nucleolus te zien is. In die gedeelten, waar de groepen het dichtst opeengeëdrongen liggen, dus in het midden van den naevus, sluiten ze bijna volkomen tegen elkaar aan. Echter blijken bij bindweefselkleuringen de nesten ieder voor zich door fijne vezels omgeven te zijn. Op ééne plaats, ongeveer in het midden van den naevus, bevinden zich zeer kleine celnesten ook hier en daar verspreid in de diepste lagen van het bindweefsel van het corium. De cellen hebben ook hier een duidelijk omschreven, weinig gekleurd protoplasma en vrij groote, chromatinerijke kernen. Pigment is in de naevuscellen zoo goed als niet aanwezig. In de bindweefselsepta daarentegen liggen groote en kleine pigmentklompen, soms in groepen bij elkaar. Het pigment is zeer dicht opeengehoopt en bestaat uit vrij groote, ronde korrels. Een enkele maal nam ik in die klompen kleine ronde kernen waar. In het met rondcellen sterk geïnfilteerde gedeelte van het corium bevindt zich een zeer sterk uitgezette uitvoeringsgang eener zweetklier. In het lumen dier klier ligt een homogene massa, welke in een, naar de methode van van Gieson gekleurd, praeparaat, een grijsbruine kleur heeft aangenomen.

Vertoont dus het corium in de pigmentvlek reeds zeer belangrijke afwijkingen, met de epidermis is dit niet minder het geval.

De epitheelkegels in den naevus zijn in het algemeen langer, dan die in de omgevende normale huid. Sommige dier kegels zijn zeer breed. De cellen der oppervlakkige lagen van de epidermis zijn normaal, enkele cellen bevatten echter een weinig pigment. De basale

epidermiscellen zijn vooral in de periphere gedeelten gepigmenteerd, waarbij het pigment meest aan de distale polen der cellen is opgehoopt. De uiteinden der epitheelkegels zijn bijna over den geheelen naevus sterk veranderd. Aan de peripherie gaan deze veranderingen soms gepaard met een zeer sterke, onregelmatig korrelige pigmentatie. Celgrenzen zijn daar niet waarneembaar, de kernen zijn vrij donker gekleurd. Deze celgroepen hebben zich van de onveranderde epidermiscellen een weinig teruggetrokken. In de daaronder gelegen bindweefsellaag van het corium bevinden zich een aantal pigmentklompen. Op andere plaatsen aan de peripherie van de pigmentvlek hebben de celgroepen een eenigszins ander karakter: De celcontouren zijn hier soms vrij duidelijk, de cellichamen zijn weinig gekleurd, de kernen zijn groter en lichter van kleur en meest met duidelijke kernlichaampjes. De retractie is betrekkelijk gering. Ook deze groepen zijn gepigmenteerd, maar in veel mindere mate dan de eerstbeschrevene.

In het gedeelte, waar het stratum subpapillare dicht met rondcellen is geïnfilteerd, zijn alle epitheelkegels aan hun top op dergelijke wijze veranderd. Pigment is hier in de celgroepen bijna niet aanwezig. Van dit gedeelte is een mikrophotographie genomen en wel van een, naar de methode van van Gieson gekleurd, praeparaat met een dikte van 20 μ , bij eene vergrooting van ongeveer 150 maal (Zie *Pl. III N^o. 1.*)

Op de photographie ziet men een aantal epitheelkegels, die aan hun top in een weefsel overgaan, dat slechts weinig kleurstof heeft opgenomen. Dit weefsel wordt naar het corium toe door donkergekleurde bindweefselbundels omgeven. Bij loupevergrooting zijn in de zwak

gekleurde celgroepen hier en daar duidelijk celgrenzen waarneembaar. Het onderliggende corium is met rondcellen, waarvan de donkere kernen op de photographie scherp uitkomen, geïnfiltreerd.

Wederom eenigszins anders is het beeld in dat gedeelte, waar het corium bijna geheel door naevuscelweefsel wordt ingenomen. Wel zijn ook hier de veranderde uiteinden der epitheelkegels door bindweefselguirlandes begrensd, doch hier en daar is deze begrenzing verbroken en zet het weefsel in den top der epitheelspruit zich voort in het ondergelegen naevuscelweefsel. De cellen, welke de celgroepen hier samenstellen, zijn zeer polymorph. Sommige hebben donkerder, andere lichter kernen. Ook vond ik eenige reuzencelletjes met een aantal donkere kernen en zich met eosine vrij sterk kleurend protoplasma. De celgroepen zijn van de onveranderde epidermiscellen iets teruggetrokken, hier en daar zijn nog enkele verbindingsdraadjes aanwezig. Pigment bevatten ze niet. Ook verdient nog vermelding, dat aan de uitwendige wortelscheede van hier aanwezige haren dergelijke veranderingen voorkwamen.

Naar de zijde van den tumor toe, nemen al deze veranderingen in aantal en intensiteit sterk af om echter dicht bij den steel van den tumor weder op eenigszins andere wijze terug te keeren. Hier liggen in de basale laag van de epidermis kleine celgroepjes, welke naar het corium toe een weinig uitpuilen, terwijl de aangrenzende cellen gecomprimeerd schijnen te zijn.

In deze nesten zijn celgrenzen niet waarneembaar, de kernen zijn vrij groot en donker gekleurd, echter niet homogeen en het protoplasma heeft de eosinekleuring eenigszins opgenomen. Meestal vond ik die nesten het

meest aanwezig aan den top van een epitheelspruit. Naar boven toe werden ze kleiner, waarbij soms slechts één grootere cel in de basale rij aanwezig was. In deze celgroepjes vond ik mitosen.

Ik moet nog doen opmerken, dat de genoemde celgroepjes niet uitsluitend tot de epitheelkegels beperkt waren, maar ook voorkwamen in die epidermisgedeelten, welke de toppen der bindweefselpapillen bedekten.

Zooals ik boven reeds gezegd heb, is in dit gedeelte de bovenste laag van het corium vrij van naevuscellen.

In den steel van den tumor liggen nu vlak onder de epidermis wederom dicht opeengehoopte naevuscelgroepen. Daar de epidermis hier teekenen van verval begint te vertoonen, wordt het beeld onduidelijk en verder naar boven op den tumor ontbreekt de epidermis geheel.

De, boven makroskopisch beschreven, tumor nu, heeft in bouw zeer groote overeenkomst met het naevuscelweefsel in het corium van het centrum der pigmentvlek. Ze bestaat namelijk geheel uit dicht opeengedrongen celstrengen en -nesten. Evenwel liggen de cellen hier iets losser bij elkaar en zijn zoowel cellen als kernen meer polymorph. Het meest in het oog springend verschil ligt echter in het hier voorkomen van een groot aantal indirekte kerndeelingen, van kleine reuzencellen en van enkele groote chromatinebrokken. Meestal wordt elke celgroep door een afzonderlijke dunne bindweefselmembraan omgeven, doch op enkele plaatsen schijnt deze te ontbreken, terwijl toch een rangschikking in groepjes nog te herkennen is. Op één plek zijn de cellen in langgestrekte bundeltjes gerangschikt, ook de kernen zijn daar langgestrekt en het geheele beeld herinnert aan een kleinbundelig spoelcelsarkoom. Bloedvaten zijn in den

tumor slechts weinig aanwezig. Ze liggen in de bindweefschotten, behalve aan de peripherie van den tumor, waar enkele dunwandige vaatjes vrij tusschen de tumorelementen schijnen te verloopen.

Terwijl dus, zooals ik reeds gezegd heb, de epidermisbekleeding bijna over den geheelen tumor ontbreekt en het oppervlak gevormd wordt door uiteenvallend weefsel, is op den top nog een klein stukje epidermis bewaard gebleven. Daaronder is ook eenig coriumbindweefsel aanwezig. Dit epidermisgedeelte vertoont dezelfde afwijkingen als dat in het midden van de pigmentvlek. Ook hier is het coriumbindweefsel doorbroken en hangen de celmassa's aan den top der epitheelspruiten continu samen met vrij lange tumorstrengen, welke tot diep in het gezwel indringen. In het midden van den steel bevinden zich dikke bindweefselbundels, welke loodrecht opstijgen. Daar tusschen blijven langgestrekte wijde mazen over, waarin zich tumorelementen bevinden, meestal gerangschikt rondom vrij groote bloedvaten. Ook verloopen daartusschen eenige sterk in de lengte gerekte uitvoerbuizen van kluwenklieren, wier kluwens zeer weinig gewonden zijn en liggen in eenig, zeer los, fibrillair bindweefsel.

Aan de van de pigmentvlek afgekeerde zijde komt op den steel weder een epidermisbekleeding voor, welke overgaat in normale epidermis van de huid naast den tumor.

Terwijl in den steel het tumorweefsel nog vlak tegen de epidermis aanligt, verlaat het deze bij zijne insertie en, in de diepere lagen van het corium onder de normale epidermis, liggen dan nog slechts enkele kleine tumoreilandjes, in wier centrum meest een bloedvat zichtbaar is.

Samenvatting. Het onderzoek leerde ons, dat we hier een naevus voor ons hadden, waarin excessieve naevogene veranderingen aanwezig waren, welke slechts aan de peripherie met sterke pigmentatie gepaard gingen. In het centrum van den naevus was het corium geheel door naevuscelelementen ingenomen, terwijl aan de peripherie het bindweefsel sterk met rondcellen geïnfilteerd gevonden werd. Verder vertoonden de naevogene celgroepen in het centrum een sterke polymorphie harer elementen alsmede woekeringsverschijnselen in den vorm van reuzencellen. In epidermiskegels in de buurt van den tumor zagen we groote cellen in de basale laag optreden en meer aan de uiteinden der kegels, naar het corium uitpuilende, celconglomeraatjes, waarin mitosen werden aangetroffen.

De naevuscellenlaag van de pigmentvlek ging continu over in den tumor, welke geheel uit dergelijke elementen is opgebouwd en waarin de teekenen van aktieven groei aanwezig zijn.

De tumor is bijna overal van epidermis ontbloot, behalve op het meest promineerende gedeelte, alwaar de epidermis excessieve naevogene veranderingen vertoont, welke op enkele plaatsen continu overgaan in het tumorweefsel zelf.

Pigment ligt in den naevus voornamelijk in groote klompen in het bindweefsel, in den tumor ontbreekt het geheel.

N^o. VIII. De te beschrijven tumor is afkomstig van een vrouw van 60 jaar.

Zeer in het kort wil ik hier de historia morbi van deze patiënte weergeven:

Patiënte had reeds jarenlang een bruin vlekje op de linker wang. Ongeveer ééne maand voor de exstirpatie had zij bemerkt, dat dit grooter was geworden. Bij de exstirpatie had het een doorsnede van $\pm 1\frac{1}{2}$ cM. en verhief zich een weinig boven het niveau van de omliggende huid. Aan den top was het licht ulcereerend en bloedde bij de minste aanraking. Het tumortje was gemakkelijk met de huid verschuifbaar. Lymfeklierzwellling was nergens te constateeren. Na ruime exstirpatie werd het wondje met een paar hechtingen gesloten. Het genas per primam.

De pathologisch anatomische diagnose werd gesteld op melanosarkoom.

Na 3 maanden kwam patiënte bij haren medicus terug. Er had zich recidief ontwikkeld in de lidteekens der steekkanaaltjes. De praeauriculaire lymfeklieren waren gezwollen en in de linkerhalsstreek bevond zich een hard aanvoelend pakket van onderling vergroeide lymfeklieren. De diagnose werd gesteld op metastatisch melanosarkoom. Met het oog op de zeer slechte prognose van dergelijke gevallen, werd van verder operatief ingrijpen afgezien. De zwelling in den hals nam toe en korten tijd daarna ging patiënte cachectisch ten gronde.

Beschrijving van den tumor.

Makroskopische beschrijving: Het praeparaat vertoont aan het huidoppervlak een donker bruine vlek met een diameter van 2 cM. Deze is aan alle zijden omgeven door normaal uitzijnde huid. Aan de onderzijde ziet men slechts subcutaan vetweefsel. Het gepigmenteerde gedeelte verheft zich in het midden enkele mM. boven het niveau der omgevende huid. De epidermis ontbreekt in het meest promineerende gedeelte en een donker gepigmenteerd, licht oneffen weefsel ligt daar bloot. Verder schijnt de pigmentvlek geheel met epidermis bedekt te zijn. Het gepigmenteerde gedeelte houdt met een vrij scherpe grens op en de huid heeft dan verder een normaal uiterlijk.

Op een doorsnede, gelegd door het midden van de vlek, loodrecht op het huidoppervlak zien wij het volgende :

Onder het gepigmenteerde oppervlak ligt in het midden een sterk gepigmenteerd weefsel. Dit zet zich in de diepte voort tot dicht bij het subcutane vetweefsel, doch blijft daarvan gescheiden door een dun laagje wit vezelig weefsel. Evenwel zijn ook in het subcutane vet eenige kleine, donkerbruin gekleurde, ruim speldenknop-groote vlekjes aanwezig.

De gepigmenteerde epidermis reikt aan beide zijden verder dan het onderliggende tumorweefsel, zoodat dus de uitwendig zichtbare pigmentvlek een grooter diameter heeft dan de tumor.

Behandeling: Fixatie in formaline. Insluiting in celloïdine.

Toegepaste kleuringen: Haematoxyline-eosine, van Gieson's en Ribbert's methoden voor bindweefsel. Taenzer-Unna's methode voor elastisch weefsel en Unna's epitheelvezelkleuring. Deze laatste leverde echter slechts zeer slechte resultaten op.

Het mikroskopisch onderzoek had plaats aan een doorlopende serie van 50 sneden, welke een gemiddelde dikte bezaten van 15 μ en waarvan de eerste helft met haematoxyline-eosine, de tweede helft volgens van Gieson gekleurd was. Verder werden een groot aantal losse sneden onderzocht, welke een dikte hadden van 10—15 μ .

Mikroskopische beschrijving.

Het corium wordt voor het grootste gedeelte ingenomen door een tumorweefsel, hetgeen bij zwakke vergrooting een vrijwel gelijkmatigen bouw schijnt te bezitten. Deze tumormassa wordt naar de peripherie toe begrensd door een dunne, platte epidermislaag, welke evenwel in het

midden ontbreekt. Aan de zijden wordt de tumor omvat door lange, smalle epidermisverlengsels. Deze zijn vooral aan de naar den tumor toegekeerde zijde vrij sterk vertakt en zijn in het algemeen naar die zijde concaaf gebogen. Ze blijken soms door een groot aantal sneden vervolgd te kunnen worden, zoodat ze dus platte lamellen voorstellen, welke den tumor omvatten. Op enkele plaatsen trof ik er ook haren in aan. Naar beneden toe wordt de grens tegenover het subcutane weefsel gevormd door een laag bindweefsel, waarin zeer grove elastische vezelen aanwezig zijn. Dit weefsel zet zich voort in het cutisweefsel der meer normale huid. Continu is evenwel deze grenslaag niet. Ze wordt op vele plaatsen en wel het meest onder het midden van het gezwel door tumorweefsel doorbroken en dit zet zich dan infiltrerend in het vetweefsel voort. Daarbij zijn de tumorcellen meest opgehoopt rondom grootere bloedvaten, welke in het subcutane weefsel verlopen. De boven bij de makroskopische beschrijving vermelde pigmentvlekken in het vet beantwoorden aan doorsneden van dergelijke, door een mantel van tumorcellen omgeven, bloedvaten.

Bij aanwending van sterker vergrootingen blijkt de tumor te zijn opgebouwd uit tamelijk groote cellen; deze cellen hebben een vrij duidelijk begrensde, meest rond of polyedrisch protoplasma-lichaam. Hierbij valt op te merken, dat op plaatsen, waar de cellen losser liggen, haar vorm doorgaans rond is, terwijl ze daar, waar zij dicht op elkaar liggen, meestal een polyedrische gedaante vertoonen, hetgeen waarschijnlijk moet worden verklaard door druk, welke die cellen daar op elkaar uitgeoefend hebben. Het protoplasma neemt bij

de gebruikte kleurmethoden weinig kleurstof op; het is evenwel niet volkomen homogeen. Men zoude deze structuur misschien grofinazig kunnen noemen. De kernen zijn vrij groot, meest ovaalrond, matig rijk aan chromatine, doch meest in het bezit van één of meer duidelijke kernlichaampjes en begrensd door een duidelijke kernmembraan. Vele cellen verkeerden in indirecte deeling. Enkele kerndeelingsfiguren zijn zeer groot. Tusschen de tumorcellen verloopden een groot aantal zeer dunwandige bloedvaatjes, welke voor het grootste gedeelte min of meer gecollabeerd zijn en waarvan slechts enkele nog chromocyten bevatten. Doordat deze bloedvaten telkens groepjes tumorcellen omvatten en ook door de aanwezigheid van dunne, solide bindweefselschotten verkrijgt het geheel een alveolairen bouw. Deze alveolaire structuur, in haematoxyline-eosine-praeparaten slechts even waarneembaar, komt verrassend duidelijk voor den dag in praeparaten gekleurd volgens de methode van Ribbert. De septa steken dan namelijk door hun donkerblauwpaarsche kleur zeer sterk af tegen de volkomen ongekleurde tumorcelgroepen en strengen.

Het pigment in den tumor ligt voornamelijk in langgestrekte hoopjes bijeen in de bindweefselsepta. Het bestaat uit grovere en fijnere, meest ronde, bruine korrels. In enkele dezer pigmenthoopjes is een kleine, vrijwel homogene kern te zien, in de meesten daarentegen was zij niet waar te nemen, zoodat het onzeker blijft of het pigment aan cellen gebonden is, dan wel vrij ligt in spleten van het bindweefsel. De tumorcellen zelve zijn meest geheel vrij van pigment of bevatten slechts enkele kleine korrels.

In één scherp omschreven gedeelte van den tumor is

dit echter geheel anders. Daar liggen de tumorcellen in groote groepen bijeen, omgeven door tamelijk grove bindweefselsepten, en in die cellen ligt een zeer fijnkorrelig pigment. Het perinucleaire gedeelte van het protoplasma is meestal vrij of althans veel minder gepigmenteerd dan de peripherie der cel. Ook in andere opzichten wijken echter deze cellen af van die in andere gedeelten. Haar protoplasma-lichaam is nog minder getingeerd en vertoont een soort grofmazige structuur. De kernen bevatten meest slechts één kernlichaampje. Bovendien zijn de cellen iets grooter. Ook onder deze cellen vond ik er eenige in indirecte deeling.

Daar waar het tumorweefsel direct grenst aan de oppervlakkige epidermisbekleding vertoont deze laatste teekenen van verval. In het midden, waar de epidermis ontbreekt, is het tumorweefsel bedekt met draderige massa's, welke de haematoxyline vrij sterk opnemen. Cellen en kernen zijn daar uiteengevallen.

De bovengenoemde epidermis-lijsten en spruiten en wel voornamelijk die, welke in het tumorweefsel indringen, vertoonen op verscheidene plaatsen zeer merkwaardige afwijkingen. In het algemeen vertoonen deze het volgende beeld: Op eenigen afstand van het uiteinde der spruiten treden tusschen de basale cellen vormelementen op, welke den indruk maken hydropisch veranderde epidermiscellen te zijn. De basale cellen daartusschen zijn meer of minder samengedrukt. Meer naar het uiteinde toe sluiten deze eigenaardige cellen aan elkaar aan en nemen dan de plaats in der basale epidermiscellen, welke zelve geheel verdwenen zijn. In genoemde cellen zag ik hier en daar mitosen. Haar protoplasma is weinig getingeerd, echter niet volkomen

homogeen; de kern is vrij groot, met zeer duidelijke kernlichaampjes en kernmembraan. Van het onderliggende tumorweefsel is deze cellenlaag meestal duidelijk gescheiden door collagene fibrillen. Naar het uiteinde der spruiten zijn dergelijke cellen meestal niet meer in een enkele rij aanwezig, maar liggen in meerdere lagen om de centrale onveranderde epidermiscellen. Meestal treedt dan tevens een aanduiding van groepjesvorming in deze cellen op, waarbij echter de cellen vrij duidelijk tegen elkaar afgegrensd blijven. Op de onderlinge aanrakingsplaatsen dezer groepjes dringt het collagene weefsel dan een eindje naar binnen, waardoor het geheel eenigszins aan de doorsnede van een druiventros herinnert. Ook in deze gedeelten trof ik hier en daar mitosen aan en vertoonden de cellen en celgroepen enkele pigmentkorrels in hun protoplasma. Eenige hebben zich een weinig van de onveranderde epidermiscellen teruggetrokken, schijnen dan echter door dunne, fijne uitsteeksels met deze nog verbonden te zijn, een beeld, dat ons herinnert aan hetgeen we reeds vele malen bij de beschreven naevi tegenkwamen.

Zooals uit de beschrijving volgt hebben deze cellen en celgroepen zeer groote overeenkomst met die, waaruit de tumor is opgebouwd.

Het beeld van een epidermisspruit, welke deze veranderingen in zeer hooge mate vertoonde, wil ik door een mikrophotographie weergeven. (*Zie Pl. III N^o. 2*). Het praeparaat, waarnaar de photographie werd genomen, was een uit de bovengenoemde serie en naar van Gieson gekleurd. De vergrooting is ongeveer 600-maal.

Men ziet het uiteinde van een epidermisspruit, waarin,

in het midden, nog onveranderde epidermiscellen aanwezig zijn. Deze zijn in de photographie herkenbaar aan hun donkere kleur en aan de aanwezigheid van raffen, welke men bij bekijken met de loupe, althans aan het negatief, hier en daar duidelijk kan waarnemen. En deze centrale cellen zijn omgeven door een mantel van de bovenbeschreven cellen. Om de groote overeenkomst met tumorcellen te zien, vergelijkte men ze met een, rechts beneden, op de photographie aanwezige groote groep tumorcellen. De epidermisspruit met haar cellige bekleeding is omgeven door collagene vezels, op de photographie donker van kleur. Het verdere weefsel wordt gevormd door kleine tumor-alveolen, waartusschen hier en daar mononucleaire leucocyten aanwezig zijn.

De huid buiten het eigenlijke tumorgebied is verre van normaal. Het corium bevat vele mononucleaire leucocyten en enkele mestcellen, zooals mij in een met polychroom methyleenblauw gekleurd praeparaat bleek. Verder komen er een aantal pigmentklompen in voor. Naevuscelnesten vond ik niet.

De epidermis heeft slechts enkele korte spruiten. Hier en daar zijn leucocyten in de epidermis ingedrongen. De basale cellen zijn gepigmenteerd; het pigment ligt meest aan de buitenpolen der cellen. Op enkele plaatsen zijn sterker en grover gepigmenteerde celgroepen aanwezig. Het protoplasma dezer cellen is weinig gekleurd en de geheele groep van de onveranderde epidermiscellen teruggetrokken, daarmede echter door dunne protoplasmadraden nog verbonden. Dit zijn dus de, vroeger als naevogene celgroepen beschrevene, celnesten.

Samenvatting. Uit het mikroskopisch onderzoek bleek ons dus, dat de tumor bestond uit een duidelijk stroma

en parenchym, waarbij het pigment voornamelijk lag in het stroma. Morphologisch is hij dus een carcinoom. In hoever of uit het mikroskopisch onderzoek gronden zijn aan te voeren, om den tumor ook histogenetisch voor een carcinoom te houden, hierop kom ik in mijn laatste hoofdstuk terug. Uit de veranderingen in de epidermis buiten het tumorgebied, volgt met groote waarschijnlijkheid, dat de oorspronkelijke pigmentvlek inderdaad een weeke pigmentnaevus geweest is.

VIJFDE HOOFDSTUK.

Slotbeschouwingen.

In dit hoofdstuk zal ik, zooveel mogelijk steunende op hetgeen mijn eigen mikroskopische onderzoekingen hebben geleerd, trachten een antwoord te geven op de voornaamste histologische en histogenetische vragen, welke zich, zooals uit het historisch overzicht blijkt, bij de naevi en naevotumoren voordoen.

Daartoe wil ik eerst deze vragen nog eens kort formuleeren. Ze luiden aldus:

1. *Zijn de cellen, welke bij vele naevi in groepen, strengen en meer diffuus in het corium aanwezig zijn, van ectodermalen, of van mesodermalen oorsprong?*

2. *Zoo ze van ectodermalen oorsprong zijn, behouden ze dan haar epitheliaal karakter of worden ze bindweefselcellen?*

3. *Van welken oorsprong zijn de chromatophoren?*

4. *Zijn de alveolair gebouwde naevotumoren histogenetisch als carcinomen of als sarkomen te beschouwen?*

Zooals uit mijne mikroskopische beschrijvingen blijkt, heb ik bij een aantal naevi pigmentosi van zeer verschillende aard, zoowel wat betreft hun uitwendigen

vorm, als wat betreft hun afmetingen en hun afkomst van personen van verschillenden leeftijd, in de epidermis afwijkingen gevonden, welke in de verschillende gevallen vrijwel met elkaar overeenkwamen.

Deze afwijkingen bestaan in het voorkomen van cellen en celgroepen in de onderste lagen van het rete Malpighii, welke in haar uiterlijk sterk verschillen van de normale epidermiscellen, waarvan ze evenwel door geen aantoonbare tusschencelstof gescheiden zijn. Ook tusschen de bedoelde cellen onderling bevindt zich geen intercellulairstof.

Deze cellen gaf ik den naam van „*naevogene cellen*.”

De punten, waarin deze cellen van de normale epidermiscellen afwijken, zijn de volgende: De voor de epidermiscel zoo karakteristieke rifvormige intercellulairbruggen ontbreken, het protoplasma is in het algemeen zeer weinig kleurbaar en ook met speciale epitheelvezelkleuringen vertoont het geen vezelachtige structuur. De kern kleurt zich met kernkleuringen meest iets sterker dan die der epidermiscellen in de omgeving en schijnt gelijkmatiger te zijn. Toch is dikwijls een kernlichaampje nog duidelijk waarneembaar. De cellen vullen dikwijls de holte, waarin ze liggen, niet geheel op, zoodat ze door een ledige ruimte omgeven worden. Het maakt den indruk, dat ze geschrompeld zijn. Bij grootere groepen naevogene cellen komt dat af en toe zeer duidelijk voor den dag. Ze hebben zich soms belangrijk van de omgevende epidermiscellen teruggetrokken.

De meeste schrijvers houden deze verschijnselen voor kunstproducten ten gevolge van de fixatie.

Kromayer (32) en Judalewitsch (25) echter, beschouwen de aldus aanwezige holten niet als artificieel.

De basis voor deze opvatting vinden genoemde schrijvers hierin, dat de holten bij de meest verschillende behandelingswijzen der objecten in de praeparaten aangetroffen worden, terwijl ze bovendien meenen gezien te hebben, hoe, zich regenererende, normale cylindercellen de ruimte langzamerhand weder aanvullen, waardoor het defect verdwijnt.

Voor mijzelf ben ik sterk geneigd de schrompeling voor een kunstproduct te houden. Wel zag ik deze verschijnselen in praeparaten, welke op zeer verschillende wijzen behandeld waren, o. a. ook in sneden van objecten, welke eerst in formaline gefixeerd, daarna met 1 % osmiumzuur nabehandeld en vervolgens oningesloten gesneden waren, aan den anderen kant moet ik vermelden, dat de retractieverschijnselen duidelijk minder sterk waren in praeparaten, welke in salpeterzuur waren gefixeerd. Voor de opvatting als kunstproducten schijnt mij ook te pleiten het feit, dat de epidermiscellen, welke de naevogene celgroep omgeven, bijna regelmatig teekenen van samendrukking vertoonen. Dit nu, kan ik mij moeilijk voorstellen als te worden veroorzaakt door een schrompelende celmassa; maar bovendien zou zich toch altijd in deze holten, wanneer ze inderdaad praeëxistent waren, een vloeistof moeten bevinden, waarin toch door de fixatie-vloeistoffen neerslagen zouden ontstaan. En van dit laatste blijkt nu juist nooit iets.

De genoemde samendrukking der epidermiscellen kan zoo ver gaan, dat deze cellen platte endotheliën gelijken, hetgeen Delbancó (9) er toe bracht aan te nemen, dat de naevuscellen tegen de epidermis aan lagen in maximaal verwijdde lymphevaten. Deze opvatting heeft verder geen verdedigers gevonden, wel bestrijders (Kromayer).

Evenwel, de boven besproken vraag, hoe belangrijk ook op zichzelf, kan zonder schade terzijde worden gesteld, wanneer wij in de schrompelingsverschijnselen, hetzij deze dan kunstproducten zijn of niet, slechts zien de uitdrukking van een eigenschap der cel.

Door de ruimten, welke aldus de naevogene cellen en celgroepen omgeven, verlopen dikwijls draadvormige verbindingen tusschen de onveranderde epidermiscellen en de naevogene cellen. Deze draden, welke zeer dikwijls pigmentkorrels bevatten, hebben een groote beteekenis. Vooral de latere schrijvers (Abesser—Larass) hebben er veel gewicht aan gehecht voor hun opvatting omtrent den oorsprong der naevuscellen. Ook ik acht ze van zeer veel belang.

In naevus N^o. I nam ik waar, hoe het geschrompelde protoplasma van naevogene cellen door een dunnen protoplasmadraad verbonden was met een epidermiscel, welke aan haar andere zijde duidelijke riffen vertoonde (Zie *Pl. I N^o. 2.*) en in een andere snede, hoe een dergelijke draad overging in een spitstoeloopenden bundel epitheelvezels, (Zie *Pl. I N^o. 1.*)

Eene groote rol speelt ook het *pigment*. Meestal zijn de naevogene celgroepen sterk gepigmenteerd en zijn ook de overigens onveranderde basale epidermiscellen in de omgeving sterk pigmenthoudend. Unna (56), hoewel aan het pigment geen principieele beteekenis toekennend voor de naevuscelvorming, meent, dat het een verweekenden invloed heeft op het protoplasma en dat vooral de afsnoering der in de epidermis gevormde celcomplexen door de aanwezigheid ervan wordt bevorderd. Terwijl het pigment in de epidermiscellen normaliter uit zeer fijne korrels bestaat, vindt men

het in de naevogene celgroepen in korrels van zeer verschillende grootte. Soms zelfs bereiken die korrels ongeveer de grootte van een chromocyt. Sommige meenen, dat deze groote korrels ontstaan door samenvloeiing der kleinere en zien hierin een bewijs te meer voor de vloeibaarheid van het protoplasma der naevogene cellen.

Nu moet ik hierbij opmerken, dat juist in die naevogene cellen, welke geïsoleerd of in zeer kleine groepjes in de basale epidermislaag aanwezig zijn en welke ik als pas ontstane naevogene cellen opvat, het pigment slechts in zeer geringe mate aanwezig is. Daarentegen zijn grootere groepen bijna regelmatig sterk gepigmenteerd. Ik ben op grond hiervan geneigd om aan te nemen, dat de naevogene cellen, al zijn ze ook oorspronkelijk niet of weinig gepigmenteerd, een verhoogd vermogen hebben om pigment op te nemen, eventueel zelf te vormen. Ook zag ik naevogene celgroepen, welke volkomen ongepigmenteerd waren en *ben het dus geheel met Unna eens, dat de rol van het pigment bij de naevogenese geen principieele is.*

Terwijl Unna (57) meent, dat in de naevogene cellen epitheelvezels en raffen geheel ontbreken en hij de afwezigheid van overgangsvormen tot normale epidermiscellen verklaart door de snelheid, waarmede deze laatste veranderen, geven eenige schrijvers (Kromayer, Hodara en Judalewitsch) aan, dat zij naevogene cellen gezien hebben met onduidelijke raffen en verdwijnende epitheelvezels. Wat het eerste punt betreft, daarmede kan ik mij volkomen vereenigen. Ik zag cellen, welke overigens met de naevogene overeenkwamen, aan haar peripherie overgaan in een groot aantal fijne uitsteeksels, waarin ik niet anders dan de analoga der raffen kan zien.

Maar, wat betreft de aanwezigheid van verdwijnende epitheelvezels, deze heb ik nooit kunnen aantoonen. Ook ben ik van meening, dat bij de waarneming van zoo fijne détails de subjectieve opvatting van den waarnemer een te groote rol speelt. Hierbij komt nog, dat de kleuringen op deze elementen nooit zeer gelijkmatig zijn, zooals ook door andere schrijvers (Abesser) wordt aangegeven, hetgeen natuurlijk de waarde der waarneming nog belangrijk vermindert.

Over de localisatie der naevogene cellen valt in het algemeen op te merken, dat de groepen zich meest bevinden aan de uiteinden der epidermiskegels. Zeer streng is deze localisatie echter niet, want ook een tamelijk vlakke epidermis kan zeer vele en zeer groote naevogene celgroepen bevatten. Naevus N°. IV geeft daar een voorbeeld van. Van veel belang is verder, en in denzelfden naevus N°. IV was dit aanwezig, hoe soms de geheele basale cellenrij der epidermis over eenigen afstand uit naevogene cellen schijnt te bestaan.

Nu heb ik in mijne praeparaten steeds gevonden, dat de naevogene celgroepen liggen in het basale gedeelte der epidermis en aan de ééne zijde grenzen aan het corium. Wel schenen ze een enkele maal aan alle zijden door normale epidermiscellen omgeven te zijn, doch het gelukte mij steeds in volgende sneden een samenhang van zulk een celgroep met het corium vast te stellen.

Ribbert (48) wees op de waarschijnlijkheid, dat dit steeds het geval zoude zijn en ik kan dit bevestigen.

Scheuber (51) en Kromayer (30) geven aan dergelijke, aan alle zijden door normale epidermiscellen omgeven, naevogene celgroepen gezien te hebben, doch

alleen Kromayer (32) deelt mede deze ligging aan seriesneden te hebben gecontroleerd.

Laatstgenoemde schrijver neemt aan, dat deze celcomplexen langzamerhand zich in de epidermis naar de diepere lagen zouden verplaatsen en eindelijk in het corium komen.

Is nu reeds een dergelijke verandering van zoo sterk gedifferentieerde cellen als die der hogere lagen van het rete Malpighii op zich zelve zeer merkwaardig, volkomen onbegrijpelijk is het mij, hoe zulk een celcomplex, tegen de richting van groei in de epidermis in, zich naar beneden kan verplaatsen.

Vat ik nu de eigenschappen der naevogene cellen, voor zoover deze tot een besluit omtrent haren oorsprong zouden kunnen leiden samen, dan zijn deze de volgende:

1. *De naevogene cellen liggen in de basale laag der epidermis.*

2. *De naevogene cellen zijn soms op dezelfde wijze gerangschikt als de cylindercellen van het rete Malpighii, terwijl deze laag zelve ontbreekt.*

3. *De naevogene cellen hangen door protoplasma-uitsteeksels continu samen met ontwijfelbare epidermiscellen.*

4. *De naevogene cellen liggen zonder intercellulairstof tegen elkaar.*

5. *De naevogene cellen vertoonen soms niet zeer duidelijke raffen.*

(6. Er is in de naevogene cellen verdwijnende epitheelvezeling waargenomen.)

Op grond van deze eigenschappen meen ik de naevogene cellen voor veranderde huidepitheliën te mogen houden.

Alvorens over te gaan tot de behandeling der vraag,

welke de verhouding is der naevogene cellen en celgroepen tot de, geheel in het corium liggende, naevuscellen en celgroepen, wil ik nog bespreken of de naevogene celgroepen zich ook zelfstandig door celdeeling vergrooten, dan wel of dit slechts door toevoeging van nieuwe veranderde epidermiscellen geschiedt.

Wel spreken bijna alle schrijvers van epidermiswoekeringen, doch histologische bewijzen daarvan voeren zij niet aan.

In de door mij onderzochte gevallen, heb ik nu inderdaad de bewijzen gevonden, dat de naevogene cellen zich zelfstandig vermeerderen. Ik vond namelijk (in N°. VI) in een ongepigmenteerde naevogene celgroep een mitose; evenzoo een in N°. VII en in hetzelfde geval een veelkernige cel in een dergelijke celgroep. Terwijl nu dit laatste nog zou kunnen worden verklaard door smelting van eenige cellen en dus geen bewijs is van zelfstandige woekering, zijn de beide eerste vondsten in dit opzicht vrij wel bewijzend. Het lijkt echter geen twijfel of ook meerdere bijeenliggende epidermiscellen kunnen veranderen. En ik ben dus van meening, dat grootere naevogene celgroepen zoowel kunnen ontstaan door woekering van reeds aanwezige naevogene cellen, als door verandering van complexen van oorspronkelijk normale epidermiscellen.

Welke is nu de verhouding der naevogene cellen tot de in het corium liggende cellen, dus de eigenlijke naevuscellen?

In verschillende mijner mikroskopische beschrijvingen wees ik er reeds op, hoe dicht bij de epidermis liggende naevuscelgroepen dikwijls de grootste overeenkomst hebben met naevogene celgroepen. Ook hier liggen de cellen

zonder eenige tusschencelstof naast elkaar, het protoplasma is weinig kleurbaar en geschrompeld, zij het ook niet in zoo sterke mate als bij de naevogene cellen, de kernen hebben hetzelfde uiterlijk, de pigmentverhoudingen zijn dezelfde. Dergelijke celgroepen zien we soms vlak tegen de epidermis aanliggen, soms op eenigen afstand, maar bijna altijd in de meer periphere lagen van het corium.

Daar evenwel dikwijls een celgroep, welke in de ééne snede geheel vrij ligt van de epidermis en dus een naevuscelgroep scheen, in volgende sneden blijkt toch met de epidermis samen te hangen en deze celgroep dus een naevogene is, zoo mogen, zooals eigenlijk vanzelf spreekt, maar dikwijls vergeten wordt, slechts besluiten getrokken worden uit het onderzoek aan seriesneden. Ik heb dit verricht en daarbij gevonden, dat, inderdaad, vrij ¹⁾ liggende celconglomeraten in het corium voorkomen, welke geheel overeenkomen met groepen van naevogene cellen. Verder zijn er naevogene celgroepen, welke slechts over een zeer klein gedeelte van haar oppervlak nog met epidermiscellen samenhangen.

Vergelijkt men nu mijne teekeningen op Plaat II N°. 1, 2 en 3.

N°. 1 is een geheel in het organische verband der epidermis liggende naevogene celgroep, N°. 2 een naevuscel-complex op zijn naaste aanrakingsplaats met een epidermiskegel, N°. 3 een naevuscelconglomeraat, hetgeen geheel vrij van de epidermis ligt. De laatste teekening is vervaardigd naar die snede, waarin de afstand tusschen epidermis en naevuscelgroep het kleinst was.

¹⁾ Zie hierover nader in N°. VI.

Het ligt nu voor de hand zich uit deze beelden een proces te reconstrueeren, al moet worden toegegeven, dat hier dezelfde bezwaren aanwezig zijn, welke Thiersch (54) indertijd zoo juist formuleerde en welke ik in mijn historisch overzicht aanhaalde.¹⁾

Maar nemen we nu aan, dat inderdaad een ontwikkelingsgang bestaat, waarvan de teekeningen N°. 1, 2, 3 (Pl. II) de verschillende stadia voorstellen, dan blijft nog over de richting te bepalen, waarin deze verloopt m. a. w.: wordt een uit epitheliën ontstaan cel-complex naar het corium verplaatst of stijgt een in het corium aanwezige celgroep naar de epidermis op om daar tot epitheliën te worden. Dat het proces moet verlopen op de eerstgenoemde wijze, daarover kan eigenlijk geen twijfel bestaan. Immers bij naevi van foetus en jonge kinderen mogen we aannemen, dat het proces in zijn begin is en bij die van ouderen in een verder stadium. In de eerste zijn nu volgens Unna (56) steeds naevogene cellen in groote hoeveelheid aanwezig, terwijl het corium nog slechts weinig naevuscellen bevat, in de laatste ontbreken dikwijls naevogene elementen bijna geheel, terwijl het corium vol naevuscellen is. Een zeer mooi voorbeeld hiervan geeft naevus N°. II.

Met bijna absolute zekerheid wordt de richting der verplaatsing bepaald door het gevondene in naevus N°. V. Deze was zeer klein en afkomstig van een jong kind, dus beginnend. Het onderzoek had plaats aan seriesneden, waarbij slechts enkele sneden verloren gingen. En terwijl hier naevogene celgroepen aanwezig waren, ontbraken naevuscellen in het corium geheel.

¹⁾ Zie bladz. 7.

Hiermede is, dunkt mij, met zekerheid de richting bepaald, waarin het proces verloopt. Ik meen dus gerechtigd te zijn de volgende conclusie te mogen trekken:

De naevogene cellen zijn van epithelialen oorsprong; zij liggen eerst in het organische verband der epidermis en verhuizen later in het corium en worden daar tot naevuscellen.

Het antwoord op de eerste vraag luidt dus:

De naevuscellen zijn van ectodermalen oorsprong.

Wij moeten dus aannemen, dat de naevogene celcomplexen, eventueel enkele naevogene cellen, van de epidermis worden afgesnoerd. De oorzaken en krachten op te sporen, welke hiertoe medewerken, dit is een opgave, welke, mijns inziens, ver buiten ons bereik ligt.

Merkwaardig zijn dan ook de uitdrukkingen, welke hieromtrent in de litteratuur worden gevonden. U n n a (56) schrijft aan de veranderde celballen de „neiging” toe zich af te snoeren, waarop ze onmiddellijk door het bindweefsel worden omgroeid en volkomen geïsoleerd. Ook het bindweefsel laat hij hierbij dus een eenigszins aktieve rol spelen. Overigens drukt hij zich soms min of meer dichtterlijk uit en spreekt van „epitheelafdropeling” en zelfs van „epitheelregen.”

Kromayer (32) laat als voornaamste uitstootende kracht op de naevogene celcomplexen werken de neiging, welke de zich regenererende cylindercellen hebben om zich met elkaar te vereenigen. Hij geeft aan deze kracht den naam van „epitheliophilie”. Judalewitsch (25) schijnt geneigd iets dergelijks aan te nemen.

Het minst onaannemelijk zoude nog de opvatting van Delbanco (9) zijn. De celrijkdom van het corium schrijft hij voor een deel toe aan woekering der bind-

weefselcellen. Dit woekerende bindweefsel zou in de epidermis ingroeien en naevogene cellen, eventueel zelfs normale epidermiscellen isoleeren. Maar juist die vermeerdering van bindweefselcellen, welke hij aanneemt, ontbreekt in de naevi meest geheel. Overigens komt deze opvatting van Delbanco geheel overeen met Ribbert's meening omtrent de genese der carcinomen, speciaal der huidcarcinomen. Ribbert (47) neemt aan, dat aan het ontstaan van het huidcarcinoom voorafgaat een woekering in het bindweefsel en de vorming van een soort granulatiweefsel. Hierdoor zouden de corium-papillen grooter worden en secundair een verlenging der epidermiskegels optreden. Van deze gerekte epidermiskegels zouden dan gedeelten door het woekerende bindweefsel worden afgesnoerd en deze geïsoleerde epidermiselementen zouden dan, zelfstandig woekerend, het carcinoom doen ontstaan.¹⁾ Zeer dikwijls zouden deze afgesnoerde, woekerende epitheel-complexen dan weder secundair zich met de epidermis kunnen verbinden, hetgeen tot allerlei verkeerde conclusiën omtrent de histogenese aanleiding kan geven.

Ik wil hierover opmerken, dat al zijn ook woekeringsverschijnselen in het bindweefsel niet aantoonbaar, het mij zeer waarschijnlijk voorkomt, dat dit toch bij het afsnoeringsproces een actieve rol speelt. Vooral, als wij bedenken, dat het proces der afsnoering waarschijn-

¹⁾ Deze theorie heeft eenige overeenkomst met die van Cohnheim. Cohnheim ligt echter den nadruk op het embryonale karakter der geïsoleerde kiemen, terwijl Ribbert het hoofdmoment zocht in de ligging der afgesnoerde deelen buiten het organische verband, waarin ze behooren.

lijk zeer langzaam verloopt, kan het ons niet verbazen, dat van een eenigszins levendige celaanmaak in het coriumbindweefsel niets blijkt. En bovendien vinden we toch dikwijls in naevi lichte prikkelingsverschijnselen in het corium in den vorm van gezwollen bloedvat-endotheliën en lichte perivaasculaire lymphocyteninfiltraten, gelijk ik in mijne mikroskopische beschrijvingen hier en daar ook aangaf.

We moeten nu aannemen, dat de celgroepen, welke eenmaal in het corium zijn komen te liggen, daar allerlei veranderingen ondergaan. Allereerst valt op, dat in den regel nog slechts de meest peripheer gelegen naevuscelgroepen gepigmenteerd zijn, terwijl in naevi, waar naevogene celgroepen ontbreken of slechts in gering aantal aanwezig zijn, zelfs de meest periphere naevuscelgroepen dikwijls nagenoeg pigmentloos zijn (*N^o. II*). Daar wij nu volgens het voorgaande moeten aannemen, dat in het eerste geval de meest peripheer gelegen naevuscelgroepen het laatst de epidermis hebben verlaten, de diepere reeds langer in het corium liggen, terwijl wij in het tweede geval, waar geen of weinig naevogene cellen aanwezig zijn, moeten aannemen, dat zelfs de meest peripheer gelegen naevuscelgroepen reeds gedurende langeren tijd in het corium liggen, zoo kunnen wij hieruit afleiden, dat na eenigen tijd de afgesnoerde cel-complexen hun pigment verliezen. Of de pigmentklompen, welke zich zoo dikwijls in het bindweefsel rondom gepigmenteerde naevuscelgroepen bevinden, bij deze depigmentatie een rol spelen waag ik niet te beslissen.

Tevens schijnt met deze depigmentatie gepaard te gaan een dichter worden van het protoplasma der naevus-

cellen, gelijk ook Judalewitsch (25) opmerkt, althans van schrompeling blijkt niets meer.

Verder moeten wij aannemen, dat ook de eenmaal in het corium aangekomen cel-complexen zich nog verder zelfstandig vergrooten. Geen der onderzoekers vond echter bij goedaardige naevi kerndeelingsfiguren in de naevuscelgroepen, enkele vermelden reuzencellen gevonden te hebben. Ik vond eens in een kleine, periphere, ongepigmenteerde naevuscelgroep een mitose (*N^o. III*) en in *N^o. I* in groote ongepigmenteerde naevuscelnesten zeer groote veelkernige cellen, welke herinnerden aan tuberculeuze reuzencellen. De eerstbedoelde celgroep kwam echter voor in een snede, welke niet tot een serie behoorde, dus blijft de mogelijkheid bestaan, dat het een naevogene celgroep was, terwijl de reuzencellen, zooals ik boven reeds opmerkte, niet noodzakelijk als woekeringsverschijnselen behoeven te worden opgevat.

Terwijl nu dicht bij de epidermis de naevuscellen in groepen bijeenliggen, welke meest door circulair verloopende bindweefselvezels scherp begrensd zijn, verandert deze rangschikking naar de diepte toe geheel. Ze zijn meer in strengen gerangschikt, welke meestal loodrecht op het oppervlak der epidermis gericht zijn en welke steeds smaller worden, eindelijk strengetjes vormend van één cel dik, terwijl in de diepste lagen van het corium de naevuscellen bijna volkomen diffuus verspreid liggen. Dat toch bij deze veranderingen de naevuscellen niet geheel passief zijn, zooals meestal wordt aangenomen, bleek mij door het vinden van eenige indirecte kerndeelingen in de diepste gedeelten.

Het is niet wel mogelijk een behoorlijke verklaring van deze rangschikking te geven; het meest aannemelijk

schijnt het mij, ze als de resultante op te vatten van den groei van het bindweefsel aan den eenen kant en aan den anderen kant van een zeer langzaam ingroeien der naevuscelelementen in die richting, waar ze den minsten weerstand ontmoeten.

De tweede vraag, welke ik stelde, is zeer moeilijk te beantwoorden. *Worden de naevuscellen tot bindweefselcellen?*

In casu moet daaronder verstaan worden, vormen ze zelve collagene of elastische vezels?

Terwijl de distale naevuscelnesten meest geheel vrij zijn van collagene of elastische vezelen en omgeven worden door circulair verloopende bindweefselbundels, wordt deze begrenzing bij de dieper gelegene meest minder scherp. Tusschen de naevuscellen verschijnen collagene en elastische, meest zeer dunne vezels, terwijl in de diepste gedeelten bijna elke naevuscel afzonderlijk door vezels omgeven wordt. Hierbij worden dan tevens de cellichamen kleiner, de kernen donkerder. Eindelijk is soms van een cellichaam eigenlijk niets meer te zien.

Dit zijn de feiten, welke ik in vele der door mij onderzochte naevi kon vaststellen. Daar nu, zooals ik reeds zeide, de vezels, welke tusschen de naevuscellen optreden, meest zeer fijn zijn, ligt het voor de hand ze als jonge, pas ontstane op te vatten en daarbij zoude men dan de aanwezigheid van bindweefselcellen, herkenbaar aan hun langgestrekte, donker gekleurde kern, verwachten. Dergelijke kernen vindt men nu tusschen de naevuscellen slechts weinige. Ik kan mij echter niet vereenigen met Kromayer en Judalewitsch, welke meenen, dat dergelijke kernen zeer dikwijls die van afgeplatte naevus-

cellen zouden zijn. Dit moge gelden voor beelden, zooals Judalewitsch (25) ze geeft, ik ben overtuigd, dat echte bindweefselcelkernen in de naevuscelgroepen voorkomen; ditzelfde geeft ook Bauer (3) aan.

De bovenvermelde feiten gaven eerst Kromayer (29), later ook Ribbert aanleiding aan te nemen, dat de naevuscellen bindweefselvezels vormden. Kromayer, welke op grond hiervan voor de naevuscellen een epitheliale oorsprong verwierp, sloot zich later bij Unna's opvatting aan, maar werd er nu toe gebracht aan te nemen, dat de naevuscellen zelve een metaplasie ondergingen in bindweefselcellen. Ribbert bleef juist in deze bindweefselvorming een argument vinden tegen den epitheliale oorsprong der naevuscellen.

Kromayer meent nu gezien te hebben hoe in het cellichaam der naevuscellen zich fijne vezels vormen, ja, hij zag deze zelfs van de kern uitgaan. Judalewitsch komt ongeveer tot dezelfde resultaten.

Nu moet ik erkennen, dat ik in mijne praeparaten, gekleurd naar de methoden van van Gieson en Ribbert ook wel eens den indruk kreeg, dat in het protoplasma der naevuscellen zich fijne vezels bevonden. Met opzet gebruikte ik de uitdrukking „den indruk kreeg,” want ik ben overtuigd, dat het bij zoo kleine elementen als juist die naevuscellen zijn, welke aan alle zijden door bindweefsel omgeven worden, het niet wel mogelijk is met zekerheid uit te maken of dergelijke fibrillen intra- of extracellulair gelegen zijn.

Er zijn echter vrij krachtige argumenten tegen de vorming van bindweefselvezels uit de naevuscellen aan te voeren. In eenige gevallen (Naevus N^o. III) trof ik bindweefselfibrillen aan in de periphere gedeelten der

naevuscelnesten, terwijl ze in het centrum ontbraken. Ze schenen uit te gaan van het bindweefsel der omgeving. En toch waren onder deze ook zeer fijne vezels. Dit pleit, dunkt mij, reeds sterk tegen de vorming door de naevuscellen zelve. Hierbij komt, en dit schijnt mij zeer belangrijk, dat dikwijls fijne vezels tusschen de naevuscellen verlopen, zonder dat er iets van blijkt, dat deze naevuscellen ompinnen. Toch zouden we moeten aannemen, dat die naevuscellen, welke deze fibrillen vormden, er door omgeven werden en hiervan blijkt niets. Eerst, als het naevuscelinfiltraat vrijwel diffuus geworden is, worden de naevuscellen werkelijk als het ware door bindweefsel-fibrillen omponnen.

Wat betreft het zeer geringe aantal bindweefselcelkernen, dit mag zeker niet als argument gebruikt worden om een bindweefselvorming door de naevuscellen zelve aan te nemen. Zeer gezaghebbende histologen (Flemming, Hansen) toch nemen aan, dat de intercellulairstof niet dood is, doch zelve in staat is nieuwe vezels te vormen.

Verder meen ik er op te moeten wijzen dat, waar de vraag der bindweefselvorming bij normale elementen, reeds vele jaren aan het gunstigste materiaal bestudeerd, nog nauwelijks opgelost mag heeten, ¹⁾ het mij voorloopig volkomen onmogelijk toeschijnt deze kwestie aan de naevuscellen uit te maken.

¹⁾ De nieuwste opvatting is die van Hansen. Deze beweert, dat in de bindweefselcel zich een periphere laag vormt, welke hij ektoplasma noemt en waarin collagene en elastische vezels ontstaan. Deze mantels smelten als het ware samen tot de intercellulaire substantie, maar blijven nog langen tijd het vermogen behouden tot vitale processen, in casu tot vezelvorming. Flemming is deze zelfde meening toegedaan.

Ook Lubarsch (38) vindt Kromayer's conclusiën niet overtuigend en kan zelfs zijne mededeelingen niet geheel bevestigen. Borst (7) verklaart Kromayer's opvatting voor onjuist en kan ook wel niet anders, daar hij den epithelialen oorsprong der naevuscellen ten eene male ontkent. Ziegler (66) vermeldt in zijn hoofdstuk over metaplasie dezen overgang van epitheliën in bindweefselcellen niet.

Toch is een dergelijke overgang van ektodermale cellen in elementen, welke dezelfde eigenschappen hebben als die, welke in den regel uit het middelste kiemblad ontstaan, niet geheel op zich zelve staand. De vergelijkende anatomie doet ons eenige analoge aan de hand. Maurer (40) vond bij *rana esculenta* en *temporaria* aan de huid van den rug gladde spiervezels, welke volkomen gelijkmatig overgingen in cellen van het ektoderm en is van meening, dat deze spiervezels hier uit ektodermcellen ontstaan. Klaatsch (27) toonde aan, dat cellen, uit het ektoderm uittredend, de vormers werden van het integumentale skelet bij de haaien en is geneigd een dergelijke genese ook voor het skelet der hoogere dieren aan te nemen. Deze uittredende cellen noemt hij scleroblasten. En hoewel zijn meeningen veel bestreden zijn, erkent toch Gegenbaur (15), dat ze althans voor de huidtandjes bij *Heptanchus* niet weerlegd zijn.

Op grond van al het voorgaande ben ik van oordeel, dat, hoewel een metaplasie der epitheliale naevuscellen in bindweefselcellen niet a priori te verwerpen is, deze metaplasie eigenlijk onbewijsbaar is, daar het materiaal er zich niet toe leent. Bovendien meen ik, dat eenige, boven aangevoerde, argumenten een dergelijke metaplasie onwaarschijnlijk maken.

Het antwoord op de tweede vraag luidt dus:

Hoogstwaarschijnlijk worden de naevuscellen geen bindweefselcellen.

Was reeds de beantwoording van de tweede vraag moeilijk, die der derde schijnt het mij niet minder.

Van welken oorsprong zijn de chromatophoren?

Allereerst dienen we uit te maken, welke elementen der menschelijke huid eigenlijk chromatophoren ¹⁾ heeten.

Gegenbaur (15) verstaat onder chromatophoren pigment voerende cellen, welke in het corium liggen. Het zouden zijn „door pigmentopname gemodificeerde cellen, waarschijnlijk zwercellen.” Deze zijn bij amphibiën en reptielen meest sterk, bij vogels en zoogdieren veel minder vertakt. Ook in de chorioïdea komen dergelijke vertakte pigmentcellen voor. Algemeen beschouwt men deze cellen als afkomstig van het mesoderm, hoewel het bewijs daarvan zeer moeilijk te geven is, vooral, wanneer deze cellen zich zelfstandig verplaatsen kunnen. Dat ze dit kunnen wordt echter niet algemeen aangenomen. Ehrmann neemt een afzonderlijke celsoort aan, welke hij melano-blasten noemt, die zich niet bewegen, doch welke, met hunne uitloopers samenhangend, een soort netwerk vormen, waarin het pigment verplaatst wordt. Hij houdt deze cellen voor mesodermaal.

Ribbert (48) beschouwt de pigmentcellen in chorioïdea en huid als ééne celsoort. De meest in het oog springende vorm daarvan is de vrij groote, vertakte pigmenteel, welke lange uitloopers heeft; het pigment in deze cel is zeer fijn en ligt meest aan de peripherie. Ik kan hierbij

¹⁾ Wie het eerst dezen naam gebruikte, is mij niet bekend.

opmerken, dat deze cel zich verder nog kenmerkt door een ovaalronde kern met duidelijk kernlichaampje, zooals trouwens op Ribbert's afbeeldingen ook weergegeven is. Deze cel beschouwt Ribbert als typische, volkomen gevormde chromatophoor. Ribbert neemt verder aan, dat de genoemde cellen door zich te contraheeren den vorm zouden kunnen aannemen van ronde of onregelmatige klompen, waarbij dan tevens het pigment grofkorreliger zoude worden. Zoo zouden dan de pigmentklompen, welke, zooals ook mij uit mijne onderzoekingen bleek, zonder eenigen twijfel bij voorkeur liggen rondom kleine bloedvaten, contractievormen zijn der chromatophoren. Zooals ik in mijne mikroskopische beschrijvingen vermeldde, is nu af en toe in deze klompen een kleine, donkere kern aanwezig, die geenszins overeenkomt met de „epitheloïde” (s. v. v.) kern der typische chromatophoren. Ook dit pleit er, dunkt mij, tegen, ze eenvoudig als contractievormen op te vatten. Ribbert gaat nu nog veel verder en meent, dat de naevuscellen onontwikkelde chromatophoren zouden zijn. In den aanvang van zijn stuk, gaat Ribbert uit van de onderstelling, dat de melanotische tumoren van huid en oog van denzelfden aard zijn. Hiermede nu kan ik mij niet vereenigen en wel op grond van vergelijking van de mikroskopische praeparaten van dergelijke tumoren, welke ik tot mijn beschikking had. Deze waren afkomstig van zes oogtumoren en van vijf huidtumoren, welke alle min of meer gepigmenteerd waren. En al moet ik toegeven, dat hier en daar wel eens eenige overeenkomst bestaat, zoo meen ik toch, dat geringe punten van overeenkomst bij zeer groote verschillen niet het recht geven een gelijkwaardigheid aan te nemen.

De oogtumoren vertoonden alle in vele gedeelten een spoelcel-sarkoombouw, terwijl in vier ervan, en dit schijnt mij zeer belangrijk, vrij groote, slechts met een endotheel bekleedde, bloedvaten aanwezig waren. Dit waren dus zoogenaamde sarkoom-bloedvaten. Verder kwamen in alle op één na, welke zeer weinig gepigmenteerd was, ophoopingën voor van vrij groote, sterk pigmenthoudende cellen met lange uitloopers, de typische chromatophoren. Echter vond ik op enkele plaatsen een eenigszins alveolairèn bouw, welke ik, evenals Ribbert althans gedeeltelijk, meen te moeten verklaren door loodrecht of scheef op de lengteas aangesneden bundels.

Van de huidtumoren zijn er twee in mijn mikroskopische beschrijvingen uitvoerig beschreven. Deze hadden zich beide van uit eenen naevus pigmentosus ontwikkeld. Twee andere kwamen in bouw vrijwel overeen. Ze bestaan geheel uit min of meer pigmenthoudende, ronde cellen van verschillende grootte, welke zeer los tegen elkaar aanliggen. Daartusschen verlopen dunne bindweefselschotten, welke zich tot dikkere vereenigen en dan zeer veel pigmentcellen bevatten, welke echter geen typische chromatophoren zijn. Sarkoomvaten komen er niet in voor. Of deze twee zich op naevi hadden ontwikkeld, daarvan is mij niets bekend. De laatste huidtumor vertoonde op de meeste plaatsen een soort alveolairèn bouw, op enkele echter zoude men geneigd zijn een spoelcel-sarkoombouw aan te nemen. Ook komen er vaten in voor, welke met sarkoomvaten overeenkomen, echter niet zeer groot zijn. Ook deze tumor bevat geen typische chromatophoren. Dat aan het ontstaan van den tumor een pigmentvlek zou zijn voorafgegaan, wordt pertinent door den patient, van wien de tumor afkomstig is, ontkend.

Zoude deze laatste tumor dus met de oogmelanomen gelijkwaardig kunnen worden geacht, voor de vier eerste schijnen mij de verschillen te groot en te principieel om een dergelijke gelijkwaardigheid aan te nemen.

Schalek (50) en Abesser (1), beide overtuigd van den epithelialen oorsprong der naevuscellen, leiden nu ook alle in het corium aanwezige pigmentcellen van de epidermis af. Vooral laatstgenoemde schrijver legt hierop veel nadruk. Den voornaamsten grond voor deze opvatting vindt Abesser in een epidermiskegel, welke sterk gepigmenteerd is en naar het corium begrensd wordt door gepigmenteerde, onregelmatig stervormige cellen, terwijl van de normale cylindercellenlaag niets te zien is. De afbeelding, welke hij hiervan geeft, leert ons zeer weinig. Nu vond ik in naevus N^o. VI iets dergelijks. De pigmentcellen waren hier echter typische chromatophoren. Op de plaats, waar ze zeer dicht opeen lagen, was van een cylindercellenlaag niets te zien. Op andere plaatsen in de buurt lagen echter slechts enkele chromatophoren, met hun uitloopers soms doordringend in de intercellulaire ruimten der epidermiscellen. Op deze plaatsen zou wel niemand er aan denken een ontstaan der pigmentcel uit de epidermiscellen aan te nemen. En dat bij de aanwezigheid van een groot aantal dergelijke chromatophoren de cylindercellenlaag niet duidelijk te zien is, kan ook niet verbazen.

Het aannemelijkst schijnt het mij nu om in het geval van Abesser ook een invasie van, zij het ook niet zoo typisch gebouwde, chromatophoren in de epidermis aan te nemen.

Ben ik dus van meening, dat Abesser geen recht heeft uit het door hem waargenomene het besluit te

trekken, dat de chromatophoren van epithelialen oorsprong zijn, zoo wil dit niet zeggen, dat ik meen, dat er geen chromatophoren van epithelialen oorsprong voorkomen. Immers, evenals geheele groepen naevogene cellen uit het epidermoidale verband treden en naevuscellen worden, zoo kan hetzelfde plaats hebben met enkele naevogene cellen. Zijn deze cellen nu gepigmenteerd, dan zouden ze chromatophoren kunnen worden genoemd en van epithelialen oorsprong zijn. Voor een epithelialen oorsprong der typische chromatophoren is, dunkt mij, geen enkel argument gegeven en er bestaat dus voorloopig geen reden af te wijken van het standpunt der vergelijkend-anatomen, welke ze voor mesodermale elementen houden.

Op grond van het voorgaande luidt dus het antwoord op de derde vraag: *Verstaat men onder chromatophoren, in het corium liggende, gepigmenteerde cellen, dan zijn de chromatophoren van verschillenden oorsprong.*

Voordat ik overga tot de beantwoording der laatste vraag schijnt het mij aangewezen de voornaamste andere opvattingen omtrent de genese der naevuscellen nog eens te bespreken.

In het voorgaande meen ik den epithelialen oorsprong der naevuscellen te hebben aangetoond. Met de waarnemingen en conclusiën der schrijvers, welke diezelfde meening zijn toegedaan, kan ik mij dus in hoofdzaak vereenigen. Daartegenover staan onderling zeer verschillende opvattingen. Ik voor mij vind het dus in de hoogste mate waarschijnlijk, dat de naevuscellen overal en altijd van epithelialen oorsprong zijn en ben het in dit opzicht niet met Larass (33) eens. Hierbij komt,

dat de meeste schrijvers, welke voor de naevuscellen een andere genese aannemen, blijkbaar de naevogene cellen niet gezien hebben.

De opvattingen van die schrijvers, welke per exclusionem de naevuscellen van het lymphevaatstelsel afleiden (Recklinghausen en Bauer) hebben natuurlijk tegenover de positieve aanwezigheid der naevogene cellen weinig waarde. Hoe het mogelijk is, dat Bauer ook in Unna's praeparaten niveauverschillen kon vaststellen tusschen epidermiscellen en naevuscellen, zooals ik in het historisch overzicht mededeelde, is mij na hetgeen ik in mijne eigen praeparaten gezien heb, niet duidelijk.

Demiéville's opvatting, volgens welke de naevuscellen ontstaan door woekering der bloedvaatwanden, laat zich zeer goed verklaren. In enkele naevi vond ik de naevuscellen voornamelijk om kleine bloedvaten opgehoopt. Vindt men nu in dergelijke naevi geen naevogene cellen, zooals in een der door mij onderzochte naevi het geval was, dan ligt het voor de hand een ontstaan uit den bloedvaatwand aan te nemen. Ik meen echter deze beelden te moeten verklaren door een groei der naevuscellen in de perivasculaire lympheruimten. Deze wijze van groei is ook bij carcinomen niet ongewoon.

Voor Löwenbach's waarnemingen kan ik geen verklaring vinden. Borst verklaart zekortaf voor een dwaling.

Soldan vond, zooals ik vermeld heb, in dieper gelegen naevuscelstrengen merghoudende zenuwvezelen, maar, zelfs afgezien van het feit, dat Abesser, deze onderzoekingen herhalend, niet tot hetzelfde resultaat kwam, geeft dit, mijns inziens, niet het recht de naevuscellen als gewoekerde perineurale cellen op te vatten, vooral

niet, waar zoo positieve vondsten als de naevogene cellen daar tegenover staan.

Zeer veel moeilijkheid geeft het geheel weerleggen van Ribbert's opvatting. In zijn leerboek (49) neemt hij namelijk aan, dat de chromatophoren soms reeds bij het embryo in de epidermis zouden dringen en daar, zelfstandig voortwoekerend, de celnesten zouden vormen, welke ik naevogene genoemd heb. Want, al blijft het waar, dat de naevogene cellen epitheliën zijn, de redeneeringen, volgens welke ik de richting, waarin het proces verloopt, heb meenen te bepalen, zijn dan niet meer van toepassing. Immers deze redeneeringen steunden op het feit, dat in naevus N^o. V in het corium geen naevuscellen aanwezig waren. Enkele pigmentcellen waren er echter wel. Dit zoude dan echter leiden tot de volgende opvatting: *Chromatophoren dringen in de epidermis, woekeren daar zelfstandig voort en worden tot epitheliën* (dat de naevogene cellen epitheliën zijn, neem ik hier als voldoende gefundeerd aan.) Evenwel, deze opvatting schijnt mij al te gekunsteld en beantwoordt ook absoluut niet aan Ribbert's bedoeling.

Eindelijk blijft mij nog over te trachten de vierde vraag omtrent de *histogenese der alveolaire naevotumoren* te beantwoorden. Het materiaal, hetgeen mij hiertoe bruikbaar bleek, is slechts gering.¹⁾ Het bestaat uit een vrij wel

¹⁾ Bij het ter perse gaan van dit proefschrift kreeg ik inzage van eenige praeparaten van Dr. P. C. T. v. d. Hoeven. Deze maken het zeer waarschijnlijk, dat de melanotische naevotumor, waarvan ze afkomstig zijn, eveneens van epithelialen oorsprong is. Het gezwel is mij welwillend door Dr. v. d. Hoeven ter verdere bewerking afgestaan, zoodat ik hoop op dit geval later nog te kunnen terugkomen.

pigmentloozen gesteelden tumor (N^o. VII), welke zich ontwikkeld had aan den rand van een naevus pigmentosus en uit een klein melanotisch gezwel (N^o. VIII), hetgeen zich evenzeer ontwikkeld had uit een naevus.

De eerste tumor komt in bouw bijna volkomen overeen met het naevuscelweefsel in het midden van den naevus. Ook gaan beide weefsels continu in elkaar over. De tumor onderscheidt zich slechts door woekeringsverschijnselen in den vorm van mitosen, reuzencellen en kernen in den vorm van grove chromatinebrokken van het naevuscelweefsel, terwijl bovendien het bindweefsel meer op den achtergrond treedt. Er kan, dunkt mij, geen twijfel bestaan of de tumor wordt inderdaad gevormd door woekerend naevuscelweefsel en daar ik, volgens het voorgaande, de naevuscellen voor afkomstig van epithelialen moederbodem houd, is deze tumor voor mij een epitheliale en wel, wegens de woekeringsverschijnselen, zeer waarschijnlijk een carcinoom.

Merkwaardig is nu, dat de epidermis van den naevus naast den tumor en ook die, welke op het gezwel nog aanwezig is, een buitengewoon sterke ontwikkeling van naevogene elementen vertoont (Zie *Pl. III N^o. 1*). Ditzelfde is aanwezig in de door Unna, Waelsch en Larass beschreven gevallen.

Men kan zich nu voorstellen, dat, door den prikkel van den zich ontwikkelenden tumor, het naevogene proces exacerbeert, maar ook, dat, door een naevogeen proces van bijzonderen aard, direkt naevuscellen ontstaan, welke tot een sterke woekering geneigd zijn m. a. w. dat, door een proces, overeenkomend met het naevogene, direkt, zonder normale naevuscellen als tusschenschakel, zich maligne tumoren zouden kunnen vormen.

Ik ben nu geneigd, vooral op grond van het onderzoek van N^o. VIII, aan te nemen, dat dit laatste inderdaad voorkomt.

In dezen melanotischen naevotumor vond ik epidermisspruiten, welke zeer merkwaardige afwijkingen vertoonen. (Zie *Pl. III N^o 2*). Eenige epidermisspruiten, waarvan de afgebeelde de meest typische is, zijn aan haar uiteinde als het ware bekleed met een laag cellen met helder protoplasma en lichte, meest ovale kernen met zeer duidelijken nucleolus. Deze cellen zijn het sterkst ontwikkeld aan het uiteinde der spruit en puilen daar, het omgevende bindweefsel laagje verdringend, onregelmatig uit. Meer naar het huidoppervlak toe, nemen deze cellen in hoeveelheid af en liggen soms slechts in ééne rij, gelijkend op de cylindercellenlaag van het rete Malpighii. Waar genoemde cellenlaag aanwezig is, ontbreken de normale cylindercellen. Merkwaardig is verder nog, dat in de beschreven cellenlaag dikwijls mitosen voorkomen.

Welke is nu de beteekenis dezer cellen?

Allereerst zouden het kunnen zijn *secundaire epidermiswoekeringen* onder den invloed van den tumor. De mogelijkheid, dat dit zoo is, is niet uit te sluiten. Toch vind ik het zeer *onwaarschijnlijk*. Dergelijke veranderingen zouden dan toch ook wel eens optreden onder den invloed van andere prikkels en nergens, waar een beschrijving ervan te verwachten was (Borst, Ribbert, Karg (26)) vond ik ze beschreven, terwijl ook bij het onderzoek van een 300-tal mikroskopische praeparaten van zeer verschillende huidaandoeningen, welke in het Boerhaave-laboratorium aanwezig waren, het mij niet gelukte overeenkomstige afwijkingen te vinden.

Een *tweede mogelijkheid* is, dat we te doen hebben

met een *ingroeiing van tumorcellen in de epidermis*, immers met tumorcellen hebben de bedoelde elementen de grootste overeenkomst, zooals ook op de afbeelding blijkt.

Deze mogelijkheid is echter *geen waarschijnlijkheid*. We zouden dan toch moeten aannemen, dat deze ingroeiing op een typische, vrij regelmatige wijze in verschillende epidermisspruiten plaats had, terwijl bovendien de ingroeierende elementen door een bindweefsellaagje vrij scherp van het weefsel, waaruit ze groeiden, gescheiden waren, terwijl ze zich innig vereenigd hadden met het weefsel, waarin ze ingroeiden, om daar de cylindercellenlaag als het ware te substitueeren.

De *derde mogelijkheid* is, dat onder den invloed van den tumor het *overigens normale naevogene* proces een sterk *progredient karakter* heeft aangenomen, doch hiermede zijn wij reeds zeer genaderd tot een *vierde mogelijkheid*, welke mij de *waarschijnlijkste* toeschijnt.

Ik vind het namelijk in de hoogste mate waarschijnlijk, dat hier, door een proces, hetwelk met het naevogene in vele punten overeenkomt, direkt uit de kiemlaag der epidermis de ontwikkeling van een malignen tumor, dus van een carcinoom plaats heeft.

Ik meen dus de beide door mij beschreven naevotumoren histogenetisch voor carcinomen te mogen houden.

Het antwoord op de laatste vraag luidt dus:

De alveolaire naevotumoren zijn histogenetisch carcinomen. Ze kunnen zich echter op twee wijzen ontwikkelen en wel uit praeëxistente naevuscellen en onmiddelijk uit de kiemlaag van de epidermis.

LITTERATUUR-OPGAVE.

1. Abesser. Ueber die Herkunft und Bedeutung der in den
sog. Naevi der Haut vorkommenden Zellhaufen.
Virchow's Archiv. Bnd. 166. 1901.
2. Audry. Ueber die epitheliale Natur der Naevuszellen.
Monatshefte für prakt. Dermatologie. Bnd. 30. 1900.
3. Bauer. Ueber endothelialen Hautwarzen und ihre Beziehungen zum Sarkom.
Virchow's Archiv. Bnd. 142. 1896.
4. Birscher. Zur Aetiologie des Naevus pilosus, pigmentosus, congenitus, extensus.
Archiv. f. Dermatologie und Syphilis. Bnd. 41. 1897.
5. Birch-Hirschfeld. Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 1^o Hälfte. St. 217. 1896.
6. Bogoliubsky. Die Pigmentflecken der Haut.
Inaug. Dissert. Bern 1887.
7. Borst. Die Lehre von den Geschwülsten 1902.
8. Cohn. Zur Anatomie der Epheliden, Lentigines und Naevi pigmentosi.
Monatshefte f. prakt. Dermatologie. Bnd. 12 1891.
9. Delbancó. Epithelialer Naevus.
Monatshefte f. prakt. Dermatologie. Bnd. 22. 1896.
10. Delisle. De la transformation maligne des Naevi.
Thèse de Paris. 1900.
11. Demiéville. Ueber die Pigmentflecken der Haut.
Virchow's Archiv. Bnd. 81. 1880.

12. Durante. Archiv di Palasciano 28 maggio 1874.
 (Geciteerd uit: Pianese. Beitrag zur Histologie und
 Aetiologie des Carcinoms.
 Ziegler's Beiträge I. Supplementheft. 1896).
13. Filandeau. Etude sur les naevi et particulièrement sur
 les naevi pigmentaires.
 Thèse de Paris. 1893.
14. Foster. A unique case of congenital multiple naevus
 pigmentosus.
 Journal of cutan. and genito-urin. diseases. 1899.
15. Gegenbaur. Vergleichende Anatomie der Wirbelthiere.
 1898.
16. Gilchrist. Are malignant growths arising from pig-
 mented moles of a carcinomatous or of a sarcomatous
 nature? Report of two cases (one in a negro) with a
 study of the histogenesis of pigmented moles.
 Journal of cutan. and genito-urin. diseases. 1899.
17. Green. Ueber Naevi pigmentosi und deren Beziehung
 zum Melanosarkom.
 Virchow's Archiv. Bnd. 134. 1893.
18. Hansemann. Die mikroskopische Diagnose der bösartigen
 Geschwülste. 1897.
19. Heinz. Neue Beiträge zur Kenntniss der Histologie der
 Naevi pigmentosi.
 Inaug. Dissert. Würzburg. 1898.
20. Hodara. Das Verhalten der Epithelfaserung, während der
 Entwicklung der weichen Muttermäler und der alveolären
 Carcinomen.
 Monatshefte für prakt. Dermatologie. Bnd. 25. 1897.
21. Hugues. Des naevi pigmentaires. Anatomie descriptive et
 microscopique, diagnostic, pathogénie et traitement.
 Thèse de Paris 1890.
22. Jaboulay. La semaine medicale du 3 Sept. 1902.
23. Jadassohn. Beiträge zur Kenntniss der Naevi.
 Archiv f. Dermatologie und Syphilis 1888.

24. Jansen. Beitrag zur Kenntniss der Naevi.
Inaug. Dissert. Bonn. 1891.
25. Judalewitsch. Zur Histogenese der weichen Naevi:
Archiv. f. Dermatologie und Syphilis. Bnd. 58. 1901.
26. Karg. Ueber das Carcinom.
Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bnd. 34. 1892.
27. Klaatsch. Ueber die Herkunft der Scleroblasten.
Ein Beitrag zur Lehre von der Osteogenese.
Morphologisches Jahrbuch. Bnd. 21. 1894.
28. Kromayer. Elastische Fasern, ihre Regeneration und
Widerstandsfähigkeit.
Monatshefte f. prakt. Dermatologie. Bnd. 19. 1894.
29. Kromayer. Zur Histogenese der weichen Hautnaevi.
Metaplasie von Epithel zu Bindegewebe.
Dermatol. Zeitschrift. Bnd. 3. 1896.
30. Kromayer. Zur Histogenese der weichen Hautnaevi. Ver-
handlungen der Gesellsch. deutsch. Naturforscher und
Aerzte 68. Versammlung Frankfurt am Main 1896.
Theil 2. Hälfte II, 1897. St. 23 und 444.
31. Kromayer. Erwiederung auf den Aufsatz Ribbert's
„Ueber das Melanosarkom.“
Ziegler's Beiträge. Bnd. 22. 1897.
32. Kromayer. Die Parenchymhaut und ihre Erkrankungen
Archiv. f. Entwicklungsmechanik. Bnd. 8. 1899.
33. Larass. Beiträge zur Kenntnis der melanotischen Neu-
bildungen.
Arbeiten aus der pathologisch-anatomischen Abteilung
des königl.-hygienischen Instituts zu Posen. 1901.
34. Lelong. Etude sur les naevi dans leurs localisations et
leurs rapports avec le système nerveux, notamment avec
les métamères.
Thèse de Paris. 1899.
35. Löwenbach. Beitrag zur Histogenese der weichen Naevi:
Virchow's Archiv. Bnd. 157. 1899.

36. Lubarsch und Ostertag. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. I. 2^e Abth. 1895.
37. Id. II. 1897.
38. Lubarsch. Die Metaplasiefrage und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre. Arbeiten aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des königl. hygiénischen Instituts zu Posen 1901.
39. Marchand. Ueber die Beziehungen der pathologischen Anatomie zur Entwicklungs-geschichte, besonders der Keimblattlehre.
Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. Zweite Tagung zu München. 1899.
40. Maurer. Glatte Muskelzellen in der Cutis der Anuren und ihre Beziehung zur Epidermis.
Morphologisches Jahrbuch. Bnd. 21. 1894.
41. Mendes da Costa en van Praag. Leerboek der Dermatologie. 1902.
42. Michel. Beiträge zur Kenntniss der Naevi.
Inaug. Dissert. Bern. 1898.
43. Planner. Ein Fall von Naevus congenitus mit excessiver Geschwulstbildung.
Vierteljahresschrift für Dermatologie und Syphilis. Jahrg. 1887.
44. Recklinghausen. Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Berlin. 1882.
45. Reddingius. Een geval van mycosis fungoïdes.
Nederlandsch Tijdschr. voor geneesk. 26^{ste} jaarg. 1890. N^o. 7.
46. Renoul. Des épithéliomes développés sur les naevi:
Thèse de Paris. 1892.
47. Ribbert. Ueber die Entstehung der Geschwülste.
Deutsche medicinische Wochenschrift 1895.
48. Ribbert. Ueber das Melanosarkom.
Ziegler's Beiträge. Bnd. 21. 1897.

49. Ribbert. Lehrbuch der pathologischen Histologie. 1901.
50. Schalek. A contribution to the histogenesis of melanoma of the skin.
Journal of cutan, and genito-urin. diseases. April 1900.
51. Scheuber. Ueber den Ursprung der weichen Naevi.
Archiv. f. Dermatologie und Syphilis. Bnd. 44. 1898.
52. Soldan. Ueber die Beziehungen der Pigmentmäler zur Neurofibromatose.
Archiv. f. klinische Chirurgie. Bnd. 59. 1899.
53. Tailhefer. Le naevocarcinome.
Journal des maladies cutan. 1897.
54. Thiersch. Der Epithelialkrebs namentlich der Haut 1865.
55. Unna. Naevi und Naevocarcinome.
Berliner klinische Wochenschrift. 1893. I. St. 14.
56. Unna. Die Histopathologie der Hautkrankheiten 1894.
57. Unna. Zur epithelialen Abkunft der Naevuszellen.
Virchow's Archiv. Bnd. 143. 1896.
58. Unna. Die epitheliale Natur der Naevuszellen.
Verhandl. der anat. Gesellschaft in Gent 1897.
Anat. Anzeiger. Bnd. 13. Ergänzungsheft.
59. Unna. Verhandlungen der Gesellschaft deutsch. Naturforscher und Aerzte. 69. Versammlung in Braunschweig. 1897. Theil II. Hälfte II. St. 213.
60. Unna. Histologischer Atlas zur Pathologie der Haut. Heft 5. 1901.
61. Variot. Recherches sur les naevi pigmentaires circonscrits et diffus.
Gazette médicale de Paris. 1890. N°. 7.
62. Verhandlungen der Gesellsch. deutsch. Naturforscher und Aerzte zu Lübeck 1895. (Referirt im Centrallblatt für allgem. Pathologie und pathol. Anatomie Bnd. 6. St. 712).
63. Virchow. Die krankhaften Geschwülste. 1865—1865.
64. Waelsch. Ueber die aus weichen Naevis entstandenen bösartigen Geschwülste.
Archiv f. Dermatologie und Syphilis. Bnd. 49. 1899.

65. Whitefield. On the origin of the so-called naevuscells of soft moles and the formation of the malignant growths derived from them.

The British Journal of Dermatology. Vol. 12. 1900.

66. Ziegler. Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. 1902.

Geraadpleegde, doch niet geciteerde
litteratuur.

Couvée. Pigmentatie der epidermis bij melanosarkoom.

Proefschrift. Leiden. 1900.

Gorgon. Epithéliomatose et sarcomatose mélaniques cutanées.

Thèse de Paris. 1897.

Ravenna. Beitrag zur Histiogenese der melanotischen Hautgeschwülste

Virchow's Archiv Bnd. 171. 1903.

Sergent. Considérations générales sur les tumeurs et le pigment mélaniques à propos d'un cas de sarcome mélanique cutané généralisé.

Archives générales de médecine. Tome VII. 1902.

Spiegler. Ueber Endotheliomen der Haut.

Archiv f. Dermatologie und Syphilis. Bnd. 50. 1899.

Subert. Du mélanosarcome primitif de la peau.

Thèse de Paris 1899.

Thienel. Ein Fall von Schwimmhosenartigen Naevus pigmentosus mit Carcinoma melanodes.

Inaug. Dissert. Greifswald 1892.

Omtrent litteratuur over techniek zie men hoofdstuk III.

Plaat I. (Zie mikroskopische beschrijving N^o. I).

Schematische teekeningen naar preparaten met een dikte van $6\frac{2}{3} \mu$, gekleurd volgens de methode van Kromayer-Beneke en voorkleuring met aluinkarmijn, vervaardigd met behulp van het teekenapparaat van Zeiss, bij gebruik van Seibert's homogene olie-immersie $\frac{1}{12}$ en oculair Zeiss 4.

N^o. 1. *Loodrechte doorsnede van de epidermis.* Grenzend aan het corium ligt een groep naevogene cellen met vrij donkere, homogene kernen (**A**, **B**, **C**, **D**). Het geschrompelde, pigment bevattende protoplasma dier cellen zet zich in een uitlooper, over een onveranderde epidermiscel (**E**) heen, voort in een bundel epitheelvezels, uitgaande van de epidermiscel **F**.

N^o. 2. *Loodrechte doorsnede van de epidermis.* Grenzend aan het corium ligt een naevogene celgroep, waarvan het geschrompelde, gepigmenteerde protoplasma (**B**) door een verlengsel (**C**) verbonden is met een cel (**A**), welke aan haar andere zijde duidelijke riffen vertoont en wier kern vrij wel homogeen is.

N. 1.



N. 2.



Plaat II. (Zie mikroskopische beschrijving N^o. VI)

Teekeningen naar preparaten met een dikte van 18 μ , gekleurd met haematoxyline-eosine, bij gebruik van objectief Hartnack 7 en oculair Zeiss 2.

N^o. 1. Vlakke epidermis (*o*) met een epidermiskegel (*k*), waarin de weinig gepigmenteerde naevogene cel (*n*) en een, geheel in het epidermoidale verband gelegen, naevogene celgroep (*N*), welke grofkorrelig pigment bevat.

N^o. 2. Vlakke epidermis (*o*) met een gekronkelden epidermiskegel (*k*); vlak tegen het uiteinde van dien kegel ligt een naevuscelgroep (*N*), welke grofkorrelig pigment bevat.

N^o. 3. Vlakke epidermis (*o*) met een korten epidermiskegel (*k*), waarin een licht gepigmenteerde naevogene cel (*n*); op eenigen afstand, duidelijk door bindweefsel van de epidermis gescheiden, ligt een naevuscelgroep (*N*), welke grofkorrelig pigment bevat.

—



Plaat III.

Mikrophotographiën van preparaten, gekleurd volgens de methode van van Gieson.

N^o. 1. (Zie mikroskopische beschrijving N^o. VII).

Epidermis met een aantal kegels (e^{1-5}), welke alle aan hun uiteinde in naevogene celgroepen (n^{1-7}) overgaan. (Vergrooting ± 150).

N^o. 2. (Zie mikroskopische beschrijving N^o. VIII).

Epidermiskegel, welke in het midden onveranderde epidermiscellen vertoont (e) en aan de peripherie overgaat in cellen van een geheel ander karakter (b). Deze kegel wordt door een dun laagje bindweefsel afgegrensd van het tumorweefsel, waarin zich één groote tumorcelgroep (t) bevindt. (Vergrooting ± 600).



STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

De naevuscellen zijn van epithelialen oorsprong.

II.

De alveolaire naevotumoren zijn histogenetisch als carcinomen te beschouwen.

III.

De zoogenaamde uterus-apoplexie verdient, zoowel door haar theoretisch, als door haar praktisch belang, meer aandacht, dan haar in den regel geschonken wordt.

IV.

De okselboogspier van den mensch is een rudiment van den panniculus carnosus der zoogdieren.

V.

De Gianuzzi'sche halve manen zijn sereuze cellen.

VI.

Terecht neemt SCHULTZE aan, dat de zwaartekracht noodig is voor de normale ontwikkeling van het ei van *rana fusca*.

VII.

De zwartwaterkoorts is meestal een chininevergiftiging van door malaria bijzonder gepraedisponeerde personen.

VIII.

Bij gastroenterostomie wegens carcinoma pylori inoperabile, make men gebruik van den MURPHY-knoop.

IX.

Komen in het verloop van chronische, niet tuberculeuze nephritis, recidiveerende aanvallen voor van pijn in de nierstreek, dan is een operatief ingrijpen aan te bevelen.

X.

De pijn bij nierkolieken wordt niet uitsluitend veroorzaakt door spanning of aandoening der nierkapsel.

XI.

De groote meerderheid der gevallen van blepharitis ulcerosa is op te vatten als primaire sycoosis, niet als eczeem,

XII.

Aan elke medicamenteuze behandeling van blepharitis ulcerosa, late men totale epilatie van den ooglidrand voorafgaan.

XIII.

De door SCHUMBURG aangegevene, door PFUHL aangeprezen methode tot drinkbaar maken van verdacht water, is onvoldoende voor de praktijk.

XIV.

Het is wenschelijk, dat de geneeskundige, waar mogelijk, zich overtuige, dat bij de ritueele circumcisie de bestaande doelmatige officieele voorschriften worden opgevolgd.

XV.

Het is de plicht van den geneeskundige, het huwelijk van den lijder aan genuine epilepsie, zoo mogelijk, te voorkomen.



